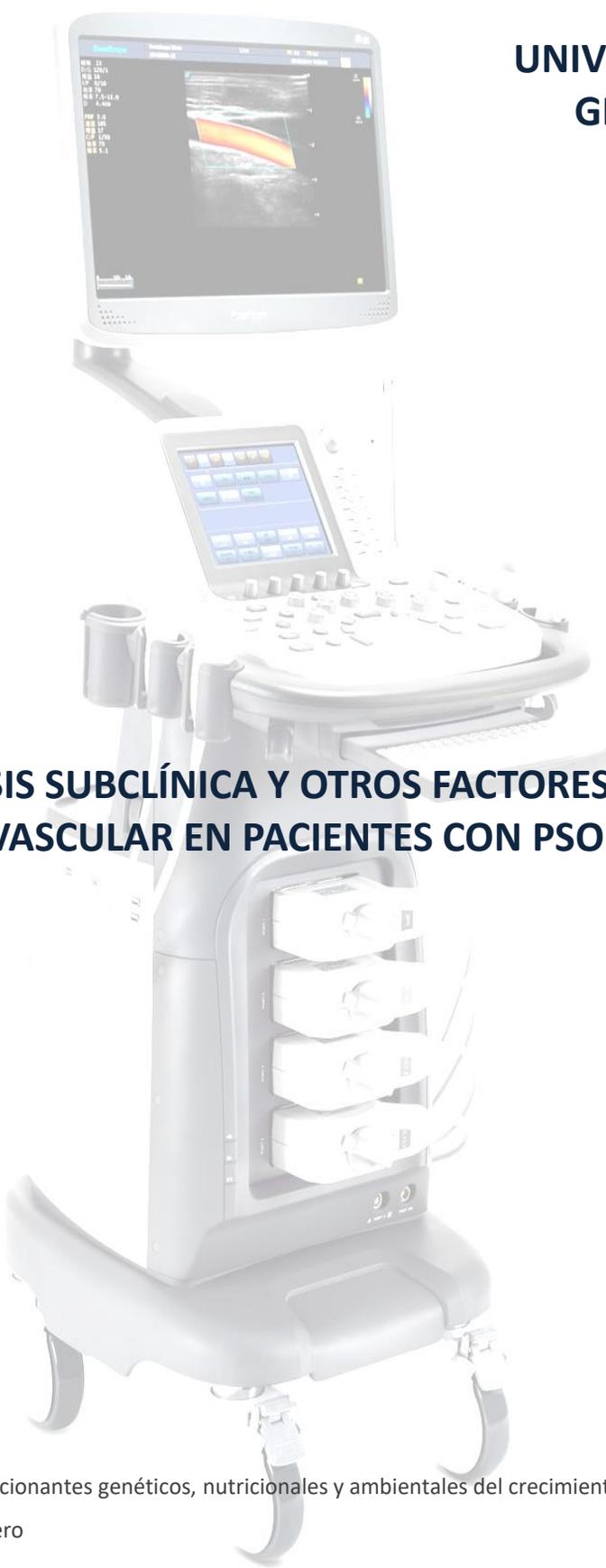




**UNIVERSIDAD DE
GRANADA**



**ATEROMATOSIS SUBCLÍNICA Y OTROS FACTORES DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON PSORIASIS**

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Programa de doctorado: Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y desarrollo

Autora: Luisa Castellote Caballero

Granada, 2017

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autora: María Luisa Castellote Caballero
ISBN: 978-84-9163-546-8
URI:<http://hdl.handle.net/10481/48338>



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Programa de doctorado:

Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y desarrollo

Título de la tesis:

Ateromatosis subclínica y otros factores de riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis

Autora:

Luisa Castellote Caballero

El doctorando Luisa Castellote Caballero y los directores de la tesis Salvador Arias Santiago, Cristina Campoy Folgoso y M Yolanda Castellote Caballero.

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores al ser citados cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones

Lugar y fecha: Granada, 12 de Junio de 2017

Directores de la tesis

Doctorando

Firma

Firma

DON SALVADOR ARIAS SANTIAGO Doctor Europeus en Medicina por la Universidad de Granada y Médico especialista en Dermatología Médico-Quirúrgica y venereología.

CERTIFICA: Que la tesis Doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por el aspirante al grado de Dra. , Dña. Luisa Castellote Caballero bajo el título: “ATEROMATOSIS SUBCLÍNICA Y OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON PSORIASIS” ha sido realizada bajo mi dirección supervisión , encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Fdo. . Salvador Arias Santiago.

DOÑA CRISTINA CAMPOY FOLGOSO.

CERTIFICA : Que la tesis Doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por el aspirante al grado de Dra. , Dña. Luisa Castellote Caballero bajo el título : “ ATEROMATOSIS SUBCLÍNICA Y OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON PSORIASIS” ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión , encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Fdo.Cristina Campoy Folgoso.

DOÑA YOLANDA CASTELLOTE CABALLERO Doctora por la Universidad de Granada.
Profesora Ayudante Doctora en la Universidad de Jaén

CERTIFICA : Que la tesis Doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por el aspirante al grado de Dra. , Dña. Luisa Castellote Caballero bajo el título : “ ATEROMATOSIS SUBCLÍNICA Y OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON PSORIASIS” ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión , encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Fdo. Yolanda Castellote Caballero.

AGRADECIMIENTOS

A mi director principal de tesis el Dr. Salvador Arias Santiago por su capacidad profesional, entrega y esfuerzo dedicado a configurar conmigo el presente trabajo y lo más importante, a su calidad humana siendo esta la principal fuente de aprendizaje para toda persona que comparte con él.

A la Dra. Cristina Campoy Folgoso por permitirme participar en su programa de doctorado sin lo cual este trabajo no hubiera sido posible.

A mi hija Marta Cano Castellote por su apoyo , por su ayuda en este trabajo y por ser lo mejor que me ha pasado en la vida.

A mi hermana Yolanda Castellote Caballero por haberme enseñado qué es ser docente y haberme animado a desarrollar esta parte de mi profesión. Por haberme acompañado en mi vida.

A mi familia que siempre me ha apoyado en todo.

INDICE DE CONTENIDOS

1. Introducción	1
1.1 Los factores de riesgo cardiovascular.	1
1.2 El síndrome metabólico.	9
1.3 Detección de la ateromatosis subclínica.	11
1.4 La psoriasis.	22
1.4.1 Concepto	22
1.4.2 Epidemiología.	23
1.4.3 Etiopatogenia.	23
1.4.4 Clínica.	30
1.4.5 Tratamiento	36
2. Justificación e hipótesis	39
3. Objetivos	40
4. Comité de ética y consentimiento informado.	41
5. Metodología	42
5.1 Diseño del estudio.	42
5.2 Ámbito del estudio.	42
5.3 Sujetos de estudio. Criterios de inclusión y exclusión.	42
5.4 Variables del estudio.	43
5.5 Análisis estadístico	46
5.6 Aplicabilidad y utilidad práctica de los datos del estudio.	47
6. Resultados	48
7. Discusión	72
8. Conclusiones	87
9. Bibliografía	88

1. INTRODUCCIÓN

1.1 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

En el mundo occidental la principal causa de morbimortalidad son la arterioesclerosis y sus complicaciones cardiovasculares.(*World Health Statistics.2011*).

La base común es la arterioesclerosis, que es un proceso degenerativo crónico de las arterias de tamaño grande y mediano. Morfológicamente consiste en un engrosamiento focal y asimétrico de la capa más interna de la arteria (la íntima).(Hansson JK.2005)

La arterioesclerosis es un proceso inflamatorio que se desarrolla de forma crónica, difusa y que afecta a la pared de las arterias. Se desarrolla a lo largo de toda la vida.

Las investigaciones de la última década han demostrado el papel clave de la inflamación en la arterioesclerosis lo que representa un nuevo paradigma con implicaciones fisiopatológicas y terapéuticas. En la actualidad se asume que la aterosclerosis es el resultado de una respuesta inflamatoria crónica de la pared arterial en relación a los factores de riesgo cardiovascular(dislipemia, hipertension, diabetes, obesidad y tabaquismo). (Páramo J 2007).La inflamación promueve tanto el inicio como la progresión de las complicaciones.

Este proceso se desarrolla en varias fases, empieza en la capa íntima de las arterias y progresivamente se extiende al resto de capas arteriales. La estría grasa constituye la lesión inicial de la arterioesclerosis, surge por el acúmulo focal de lipoproteínas en la íntima, que no solo se debe a lesiones del endotelio, más bien lo que ocurre es que se une a la matriz extracelular que facilita la permanencia en la pared arterial.(A Bertomeu Ruiz, Zambon Rados. 2002)

En condiciones normales el endotelio arterial libera sustancias que sirven para mantener un equilibrio entre trombogénesis-fibrinólisis, y activación-inhibición de la actividad inflamatoria. Mantiene una adhesión leucocitaria baja, unos niveles de radicales superóxidos bajos y una biodisponibilidad buena de vasodilatadores.(Kuvin JT.2003).

Todo el proceso empieza porque los factores de riesgo cardiovascular producen una sobreexpresión de moléculas proinflamatorias. La presencia de células inmunes como monocitos y macrófagos producen una internalización de lipoproteínas en el macrófago dando lugar a las células espumosas y la estría grasa.

Las lipoproteínas que se acumulan en el espacio extracelular de la intima a menudo se acompañan de moléculas de proteoglicanos de la matriz extracelular de la pared arterial, acción recíproca que favorece el depósito de lipoproteínas al captarlas y dificultar su salida de la capa íntima.

Las lesiones incipientes se forman por la acumulación de leucocitos. Por tanto desde el principio en la génesis de la arterioesclerosis están presentes los fenómenos inflamatorios. Estas células en la placa de ateroma en evolución son macrófagos derivados de monocitos y linfocitos. En la arterioesclerosis como en otras patologías que implican una respuesta inflamatoria aumentaran las concentraciones en sangre de citoquinas ,y reactantes de fase aguda como la proteína C y el fibrinógeno.(Xavier Garcia -Moll 1999).

Los componentes de las lipoproteínas de baja densidad LDL modificadas por la oxidación, aumentan la expresión de las moléculas de adherencia leucocitaria.

El cizallamiento laminar del flujo sanguíneo normal aumenta la producción de óxido nítrico en las células endoteliales. Esta molécula tiene propiedades vasodilatadoras y actúa como un antiinflamatorio limitado.

La exposición de las células endoteliales a las fuerzas laminares de cizallamiento intensifica la transcripción del factor 2 similar al de Kruppel, este intensifica la actividad de la sintasa endotelial de óxido nítrico. Los flujos laminares estimulan a las células endoteliales a producir superóxido-dismutasa, enzima antioxidante.

Se demuestra así como las fuerzas hemodinámicas pueden influir en los fenómenos celulares que dan lugar a una lesión arteriosclerótica y puede ser la explicación de la localización de las placas en lugares donde las fuerzas laminares sufren cizallamiento.

Una vez adheridos a la superficie de la célula endotelial arterial, por su interacción con los receptores de adhesión los linfocitos y monocitos penetran en la capa endotelial y establecen su residencia en la íntima.

Además, las citoquinas (grupo de mediadores proteínicos de inflamación) también regulan la expresión de las moléculas de adherencia que intervienen en el reclutamiento de los leucocitos, por ejemplo la IL1 y TNF- α inducen o incrementan la expresión de las moléculas de adhesión leucocitaria en las células del endotelio.

A su vez, las lipoproteínas modificadas pueden inducir la liberación de citoquinas por las células de la pared arterial.

Una vez dentro de la íntima los fagocitos mononucleares maduran y se transforman en macrófagos y en células espumosas transformación que requiere de la captación de células lipoproteínicas por endocitosis, mediada por un receptor.

Los fagocitos mononucleares que poseen receptores captadores pueden eliminar lipoproteínas de la lesión en desarrollo, surge la acumulación de lípidos y la progresión de la placa de ateroma si la cantidad de lípidos que penetra en la pared arterial supera la eliminada por fagocitos mononucleares.

El acumulo progresivo de lípidos junto al componente de inflamación produce una necrosis celular que va desestructurando la arquitectura de la íntima formándose así la placa de ateroma, formada por un núcleo lipoideo separado del torrente circulatorio por una cápsula fibrosa. A medida que la placa crece, produce una desestructuración de las capas media y adventicia. La secreción de mediadores inflamatorios y la producción de metaloproteasas debilitan la cápsula externa de la placa. La rotura o erosión de la placa produce adhesión, activación y agregación de las plaquetas, lo que conduce a la formación del trombo rico en plaquetas que se extiende a la luz vascular. El acumulo de calcio se produce de forma progresiva a lo largo de todo este proceso.

Todo el proceso de formación de la placa de ateroma está influenciado por los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

La *National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel (ATP)* ha provisto de guías para el manejo de la hipercolesterolemia(ATP III) , recomienda el Framingham

risk Score (FRS) para determinar el riesgo a 10 años de desarrollar infarto de miocardio, o muerte por enfermedad coronaria en base a : la edad ,el sexo, colesterol total y lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), tabaquismo e hipertensión arterial.

Este método está limitado ya que considera como factores de riesgo sólo los tradicionales y como enfermedad también está limitado a infarto de miocardio y enfermedad coronaria , además del tiempo , considerado sólo a 10 años.

Las recomendaciones para la ATP IV : evaluar el riesgo cardiovascular desde un abordaje mas preciso, hacer mas próximo el riesgo al tratamiento, realizar mediciones en determinados casos de partículas como la apolipoproteína B además del colesterol LDL y HDL, poner menos énfasis en la situación basal del colesterol y punto de partida de los algoritmos, priorizar las estatinas, remover los descriptores, mejorar la dieta y realizar ejercicio físico. (Sheth S.2012)

Factores de riesgo cardiovascular

Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial se define como las cifras de presión arterial sistólica (PAS) mayores o iguales a 140 y de presión arterial diastólica (PAD) mayores o iguales a 90. En la actualidad también se considera el término de prehipertensión en aquellos pacientes con cifras de tensión arterial límites, que con frecuencia desarrollaran HTA en los años siguientes.

La hipertensión esencial se asocia con varias anomalías metabólicas ,siendo las más frecuentes : la obesidad, la intolerancia a la glucosa, y la dislipemia.(Ferrannini.1991)

Algunos estudios sugieren que tanto la hiperglucemia como la hiperinsulinemia activan el sistema renina Angiotensina, por aumento de la expresión de angiotensinogeno, angiotensina II y receptor AT1 . Todo lo anterior puede contribuir al desarrollo de hipertensión en pacientes con reistencia a la insulina.(Malhotra.2001).

También hay evidencia de que la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina produce una activación del sistema nervioso simpático y como resultado los riñones aumentan la reabsorción de sodio y el gasto cardiaco ,a lo que las arterias responden con vasoconstricción y por tanto hipertensión.(Morse.2005).

Recientemente se ha descubierto que los adipocitos producen también aldosterona en respuesta a Angiotensina II. En este sentido puede considerarse al adipocito como un sistema renina-angiotensina-aldosterona en miniatura.(Briones.2012).

La HTA constituye uno de los principales FRCV, se asocia de forma directa con el riesgo de sufrir un evento cardiovascular.

Si se considera a las personas de entre 40 a 70 años, cada incremento de 20 mmHg de PAS o de 10 mmHg de PAD duplica el RCV, el riesgo de sufrir un evento cardiovascular en todo el intervalo de valores de presión arterial que va de 115/75 a 185/115 mmHg.

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica debido a un defecto en la secreción de insulina, pudiendo estar asociado a diferentes grados de resistencia periférica a la insulina.

Los criterios diagnósticos vienen definidos por la *American Diabetes Association*:

- a) glucemia casual > 200 mg/dl en un paciente con síntomas característicos, poliuria, polidipsia y pérdida ponderal; o
- b) glucemia en ayunas > 126 mg/dl confirmada en dos determinaciones, o
- c) valores de glucemia tras 2 h de la sobrecarga oral de glucosa > 200 mg/dl.

Los problemas cardiovasculares en la población diabética son de 2 a 3 veces más frecuentes respecto de la población no diabética.

Hipercolesterolemia

Las guías de práctica clínica recomiendan que el C-LDL debería ser <130mg/dl con el objetivo de que sea <100mg/dl en los individuos de moderado y alto riesgo de cardiovascular. Y menor de 70mg/dl para los individuos de muy alto riesgo.(Grundy, 2004). El ideal para el no c-HDL es 30mg/dl mayor que el LDL-C.

El c-no-HDL es el colesterol total menos el c-HDL , ya que hay otras partículas aterogénicas además del LDL colesterol. Como lipoproteínas de densidad intermedia (VLDL e IDL) además de los triglicéridos.

Teniendo en cuenta esta medida no se colaran pacientes con niveles bajos de LDL-C y alto riesgo aterogénico. Probablemente estos pacientes tienen y elevado número de partículas LDL (LDL-P) y de ApoB.

En los pacientes con dislipemia aterogénica en los que el nivel de triglicéridos ≥ 200 mg/dl, el no c-HDL es el siguiente objetivo de tratamiento una vez es alcanzado el objetivo LDL-C. Si el nivel de TG es > 500 mg/dl, entonces bajando los niveles de TG < 500 mg/dl o menos es prioritario sobre disminuir el LDL-C para prevenir el riesgo de pancreatitis. Después el objetivo sería disminuir los niveles de LDL-C y no c-HDL. Posteriormente debe perseguirse el objetivo de subir los niveles de c-HDL.(NCEP.ATPIII.2002)

El National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel (ATP) ha provisto de guías para el manejo de la hipercolesterolemia. Desde el ATP III hasta la espera del ATP IV se recomienda : priorizar la terapia con estatinas , relajar el intervalo de espera en la repetición de analítica de lípidos, designar < 70 mg/dl como objetivo ideal en lipoproteínas de baja densidad (LDL), refinar los niveles de objetivo terapéutico para el percentil equivalente de la población.(Seth S.2012).

Tabaquismo

El hábito de fumar es una de las causas de enfermedad e incapacidad sobre todo en las sociedades industrializadas.

Al tratarse de un hábito de vida es la primera causa prevenible de enfermedad e incapacidad en las sociedades industrializadas ya que es uno de los principales FRCV.

La mortalidad en los fumadores es aproximadamente 3 veces mayor que en los no fumadores entre los 45 y 65 años y es 2 veces mayor entre los 65 y los 84 años.

Aunque no en la misma proporción es un hecho que el tabaquismo pasivo también aumenta el RCV.

Obesidad

La obesidad se define como un exceso de adiposidad corporal y está asociado a una mayor enfermedad cardiovascular aterotrombótica. En el momento actual se considera que es una epidemia mundial, tanto en adultos, como en niños.

El Índice de Masa Corporal, el Índice Cintura-Cadera, el perímetro abdominal o la distribución androide (abdominal) o ginecoide (tren inferior) son medidas utilizadas en la práctica clínica para definir y clasificar la obesidad.

Teniendo en cuenta las distintas clasificaciones, y sin que ningún método de medida sea superior al resto, el tipo de obesidad asociado a la enfermedad cardiovascular es la obesidad abdominal visceral.

El tejido adiposo es una mezcla heterogénea de adipocitos, preadipocitos del estroma, células inmunes y endotelio. Puede responder rápidamente a alteraciones en el exceso de nutrientes a través de hipertrofia e hiperplasia de adipocitos.(Halberg N.2008).Con el progresivo aumento de adipocitos como ocurre en la obesidad ,el aporte sanguíneo a estos se reduce y la hipoxia se ha propuesto como iniciador de necrosis e infiltración de macrófagos que da lugar a la sobreproducción de metabolitos, conocidos como adipoquinas (glicerol, ácidos grasos libres, mediadores de la inflamación como en TNF- α y la interleuquina 6 ,inhibidor-1 del activador del plasminógeno y proteína C reactiva.(Lau DCW.2005).Todo esto da lugar a una inflamación localizada en el tejido adiposo que se propaga a nivel sistémico con el desarrollo de obesidad y sus comorbilidades asociadas.(Trayhurn P. 2004)

Las adipoquinas integran señales endocrinas, autocrinas y paracrinas para mediar en múltiples procesos como la resistencia a la insulina, estrés oxidativo, la coagulación de la sangre y las respuestas inflamatorias. Lo que se piensa que acelera la arterioesclerosis, la ruptura de la placa de ateroma y la aterotrombosis.(Saleem. 2009; Tsimikas. 2009; Jacobs. 2009).

Muchas de las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad y al síndrome metabólico pueden deberse a las citoquinas producidas por los adipocitos. Por ejemplo la activación del TNF- α produce resistencia a la insulina, y está implicado

en la fisiopatología de la hipertensión y la dislipemia asociada con obesidad y resistencia a la insulina.(Recasens M.2004).

Historia Familiar

El riesgo de cardiopatía isquémica aumenta con antecedentes en familiares de primer grado, segundo grado o tercer grado; aumenta con el número de miembros de la familia con cardiopatía isquémica; y aumenta cuanto más temprana sea la edad de los miembros de la familia en que se desarrollar cardiopatía isquémica.

Algunos estudios han establecido la importancia que tiene la historia familiar como FRCV de cardiopatía isquémica, y han demostrado que el riesgo por historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (en familiares de primer grado, varones de edad < 55 años y mujeres de edad < 65 años) varía entre 1,5 y 1,7.

Hiperhomocisteinemia

La hiperhomocisteinemia se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.(JAMA 2000; 288:2015-2022.).

Los pacientes con hiperhomocisteinemia grave (> 100 $\mu\text{mol/l}$), por defectos hereditarios en el metabolismo, presentan enfermedad aterotrombótica prematura.

Una reducción del 25% de los valores habituales homocisteinemia se asocia a una reducción del 11-16% en el riesgo de enfermedad coronaria y una reducción del 19-22% en el riesgo de accidente vascular cerebral.

Hay un emergente consenso acerca de que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo independiente para enfermedad cerebrovascular. Y que constituye un factor de riesgo más importante de infarto cerebral que de enfermedad coronaria.(Dayal SL.2015).

Estudios recientes han implicado al superóxido como un mediador llave para la disfunción vascular cerebral y la disfunción vasomotora en la hiperhomocisteinemia. (Sanjana Dayal .2017).

1.2 EL SINDROME METABOLICO

El síndrome metabólico es un conjunto de anomalías cardiometabólicas que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular (Lakka HM.2002).

El síndrome metabólico (SM) es una asociación de FRCV definidos por National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel en su tercera versión (NCEP-ATP III).

También puede definirse como un conjunto de factores : clínicos, metabólicos, bioquímicos y fisiológicos que directamente aumentan el riesgo de arterioesclerosis y enfermedad cardiovascular. Y todo lo anterior aumenta la mortalidad.(Grundy SM.2005) (Wilson PWF.2005).

Se considera diagnóstico de SM según ATP III de 2001 la presencia de al menos 3 de los siguientes criterios:

1. Perímetro de circunferencia > 102 cm en varones o de 88 cm en mujeres,
2. Triglicéridos \geq 150 mg/dl,
3. cHDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres
4. Presión arterial \geq 130/ \geq 85 mmHg o estar tomando tratamiento hipotensor.
5. Glucosa en ayunas \geq 110 mg/dl.

La prevalencia del síndrome metabólico en el mundo depende de muchos factores pero en general se estima que un cuarto de la población mundial adulta tiene síndrome metabólico. Exactamente el 24% (16% en hombres y 31,6% en mujeres. (*International Diabetes Federation 2011*).

Fisopatológicamente se trata de un estado de inflamación crónica de bajo grado como consecuencia de la interacción de factores genéticos y ambientales como: la resistencia a la insulina, la adiposidad visceral, la dislipemia aterogénica, la disfunción endotelial, la susceptibilidad genética, la hipertensión arterial, el estado de hipercoagulabilidad y el estrés crónico. (Jaspinder Kaur.2014)

Los principales mecanismos fisiopatológicos del SM son la resistencia a la insulina, causada por un defecto en la acción de dicha hormona, que actúa como vasodilatador

y estimula la reabsorción de sodio por el riñón. Produce además una activación del sistema nervioso simpático. En el síndrome metabólico se pierde su efecto vasodilatador conservando la propiedad de estimular el sistema nervioso simpático y la reabsorción de sodio.

Con respecto al metabolismo de los lípidos ocurre una hipertrigliceridemia y una disminución del HDL colesterol.

Estratificación del Riesgo Cardiovascular

La estratificación del RCV en el momento actual forma parte de la práctica clínica habitual para establecer las estrategias de prevención cardiovascular.

Están basadas en la estimación de sufrir un evento cardiovascular de origen aterotrombótico en un plazo definido, habitualmente 10 años.

Las primeras tablas para el cálculo del RCV están basadas en la cohorte de Framingham, con el fin de evaluar el riesgo total de forma rápida y sencilla se desarrollaron las tablas de riesgo utilizadas en las guías de 1994 y 1998 .

La observación de una sobrestimación en el cálculo del RCV en los diferentes países europeos llevó a los investigadores del estudio REGICOR (*Registre Gironí del Cor*) a adaptar esta herramienta a la población española.

En 2003 el proyecto SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) dio lugar a tablas de riesgo basadas en la población europea. La función de SCORE estima el riesgo conjunto de mortalidad coronaria, cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica y otras como aneurisma disecante de aorta en sujetos de 40 a 65 años y no permite valorar a los diabéticos de forma diferenciada.

La función de SCORE estima el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular a los 10 años.

Este riesgo varía entre regiones geográficas, por lo que existen 2 modelos de tablas SCORE para la determinación del RCV según el país europeo se considere de alto o de bajo riesgo. Para la población española, perteneciente a las poblaciones del sur de Europa, la tabla SCORE a utilizar es la de bajo riesgo. Un SCORE superior o igual al 5%

considera al individuo en riesgo alto de sufrir un evento cardiovascular mayor en los próximos 10 años, por lo que se recomienda realizar una adecuada estrategia de abordaje de los FRCV.

Hay mucha evidencia científica sobre la asociación de psoriasis moderada-grave con una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

Las tablas de Framingham permiten estimar el riesgo de infarto de miocardio o muerte por causa coronaria en 10 años. Según esta puntuación se identifican 3 categorías de riesgo: Bajo (riesgo de infarto < 10%), intermedio (entre el 10 y el 20%) y alto (> 20%).

1.3 DETECCIÓN DE LA ARTERIOSCLEROSIS SUBCLÍNICA

La disfunción endotelial precede en tiempo (meses o años) a la placa de ateroma en pacientes con psoriasis, al igual que ocurre en otras enfermedades inflamatorias tipo la artritis reumatoide o LES.

La disfunción endotelial consiste en una alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio por una disminución en la liberación de óxido nítrico. Y lo que es más importante : precede al desarrollo de lesiones ateroscleróticas. (Lopez Rodriguez M 2006).

El endotelio vascular es a la vez una barrera mecánica y un órgano endocrino secretor de sustancias. Es un órgano metabólicamente activo que modula el tono vascular y regula el transporte de solutos entre la sangre circulante y la pared del vaso, el crecimiento celular, el depósito de matriz extracelular, la protección del vaso de agentes dañinos y regula la hemostasia. (Jaffe EA. 2000; Haller H.1997)

La célula decisiva de la intima vascular, es decir la célula endotelial, desempeña múltiples funciones en condiciones de salud y de enfermedad. El endotelio es la interfaz entre los tejidos y el torrente sanguíneo, por tanto regula la entrada de moléculas y células en los tejidos de manera selectiva.

Las células endoteliales normales en estado de inactividad mantienen la homeostasis, regulando el equilibrio entre factores procoagulantes y anticoagulantes: elaborando

trombomodulina e inhibiendo la formación de Factor Tisular (FT) para evitar la formación de trombos ,liberan prostaciclina (PGI₂) inhibiendo la inflamación y evitando la adherencia leucocitaria.

Ahora bien cuando las células endoteliales son activadas expresan FT y PAI-1(Plasminogen Activator Inhibitor-1). y moléculas que intervienen en la inflamación como la E-selectina y la interleucina-1(IL-1).(Luther T. 2001; Saadi S. 2000).

La monocapa endotelial también regula la trombosis y la hemostasia. El oxido nítrico además de sus propiedades vasodilatadoras limita la activación y la agregación de las plaquetas. Esta función también es compartida por la prostaciclina liberada por las células endoteliales en condiciones normales.

La trombomodulina, expresada en la superficie de las células endoteliales fija trombina a concentraciones bajas e inhibe la coagulación mediante la activación de la vía de la proteína C, lo cual lleva a un mayor catabolismo de los factores de coagulación Va y VIIIa impidiendo así la formación de trombos. La superficie de las células endotelialescontienen glucosaminoglucanos de sulfato de heparán que aportan una capa de antitrombina endógena a la vasculatura.

Las células endoteliales también participan de manera activa en la fibrinólisis y en su regulación. Expresan receptores para la activación del plasminógeno y producen activador de plasminógeno hístico. A través de la liberación local de plasmina favorece la liberación de trombos recién formados.

Cuando las células endoteliales son activadas por endotoxinas bacterianas,citoquinas inflamatorias o angiotensina II, producen un inhibidor de la fibrinólisis: el inhibidor de la activación del plasminógeno tipo I.

Por tanto el endotelio es un órgano endocrino y paracrino con funciones mecánica, anticoagulante y antiinflamatoria, que son de vital importancia para el sistema cardiovascular.

Sus funciones son: la vasodilatación, y controlar la inflamación. Para controlar la inflamación inhibe la adhesión, migración y proliferación de leucocitos. Neutraliza

radicales libres de oxígeno, inhibe la agregación plaquetaria y la coagulación y también activa la fibrinólisis endógena.

Como resumen las funciones del endotelio son : **metabólica** (interviniendo en la secreción de sustancias para metabolismo plasmático : lipoprotein lipasas, receptores de LDL), **vasoconstrictora** (*segregando endotelinas, enzimaconvertidora de angiotensina, factor contráctil derivado del endotelio*) , **vasodilatadora** (segregando óxido nítrico y prostaciclina , **procoagulante** (mediante el factor tisular, citoquinas, factores de coagulación, factor activador de plaquetas) y **fibrinolítica** (Heparan like, tPA, activador del plasminógeno, prostaciclina, trombomodulina).

También **segrega sustancias** necesarias para su estructura (colágeno, fibronectina, glucosaminglicanos, elastina) y remodelación (metaloproteinasas, heparan, factores de crecimiento).

La función antiinflamatoria del endotelio es de gran relevancia, ya que muchas de las sustancias mencionadas además poseen capacidad de barrer radicales libres.

El endotelio posee además, interrelación con el sistema inmune debido a que genera sustancias quimiotácticas y receptores para numerosas células inmunes.

Por lo tanto, un endotelio normofuncionante inhibe la adhesión plaquetaria y leucocitaria, promueve la fibrinólisis y la vasodilatación, así como controla el estrés de pared. Cuando se vuelve disfuncionante tendrá funciones procoagulantes, promoverá la adhesión leucocitaria, generando inflamación y habrá vasoconstricción.

El oxido nítrico es un potente vasodilatador endógeno, que es secretado por el endotelio en respuesta a varios estímulos químicos y físicos, como el estrés de la pared o el incremento de flujo sanguíneo. La biodisponibilidad del oxido nítrico es reducida en estados prooxidantes, como cuando existen factores de riesgo cardiovascular y en enfermedad cardiovascular.

La disfunción endotelial consiste en la pérdida de estas funciones y se utiliza para describir cualquier forma de actividad anormal del endotelio. Se caracteriza por el deterioro de la biodisponibilidad de oxido nítrico (NO) debido a la disminución en la producción de NO-sintasa endotelial (eNOS).

Como consecuencia de la disfunción endotelial se producen todos los episodios moleculares proateroscleróticos como: aumento de permeabilidad a los lípidos y el fomento de entornos oxidativos e inflamatorios en el interior de las placas ateromatosas, que favorecen la rotura de la placa y los episodios protrombóticos

El proceso inflamatorio determina cambios en los componentes celulares y no celulares de la sangre, incluidas proteínas, lípidos, hormonas, citoquinas y otras moléculas. Algunos de estos marcadores de inflamación como las citoquinas y especialmente la proteína C reactiva (PCR), se consideran en la actualidad predictores de riesgo cardiovascular. Además la PCR favorece el desarrollo de disfunción endotelial, al reducir la producción de óxido nítrico (NO) sugiriendo un papel de la inflamación en el desarrollo de las alteraciones de la función endotelial. (Cachofeiro Ramos, 2004).

Hansson ha mostrado que las células inmunes juegan un papel importante en todos los estadios del proceso arterioesclerótico.(Hansson.2005). Además una reducción del óxido nítrico, un regulador clave en la homeostasis endotelial y un aumento de especies oxígeno-reactivas provocan disfunción endotelial y un lecho vascular proaterogénico. (Harrison. 1997).

La disfunción endotelial es el punto de inicio de la fisiopatología de la arterioesclerosis.

La disfunción endotelial se ha documentado en casi todos los trastornos asociados a la arterioesclerosis y a la enfermedad cardiovascular y se ha relacionado con los factores de riesgo cardiovasculares convencionales como la hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, edad y obesidad.

En el síndrome metabólico en general se deteriora la vasodilatación dependiente del endotelio y se reduce la compliance arterial, acelerándose el proceso de arterioesclerosis. (Kraemer.2008).

Métodos para medir la disfunción endotelial.

Unos se basan en medir el grosor íntima-media, la distensibilidad... También existen marcadores plasmáticos como el factor de Von Willebrand, el activador del plasminógeno, las moléculas de adhesión, la trombomodulina...

Con ecografía puede medirse el grado de dilatación que depende sólo del endotelio. Como la vasodilatación mediada por flujo en la arteria braquial.

El interés del estudio de la función endotelial se debe a que se trata de un proceso reversible que responde al tratamiento con: vitamina E, estatinas, betabloqueantes, ECA (enzima conversora de la angiotensina) antidiabéticos o antagonistas del calcio.

El mecanismo fisiopatológico por el que se produce la vasodilatación es el siguiente :

El flujo sanguíneo produce un cizallamiento que choca contra la pared arterial.

Algunos vasos responden a un aumento del flujo con una vasodilatación.

El incremento de estrés de pared o de flujo sanguíneo a través del endotelio es un potente estímulo para liberación de óxido nítrico, que causa relajación del músculo liso vascular.

Para que este estímulo sea máximo podemos inducir una hiperemia en el vaso que exploramos. Lo más frecuente es hacerlo mediante una isquemia del vaso que queremos explorar.

La membrana de las células endoteliales contiene canales de potasio que se activan por el cizallamiento, esto hace que se abran estos canales y a su vez que la célula endotelial se polarice con lo que el calcio entra masivamente en la célula.

El calcio activa la óxido nítrico sintasa endotelial que produce óxido nítrico, que relaja la fibra lisa y se produce la vasodilatación.

Por lo anteriormente expuesto contamos con la ultrasonografía de vaso-reactividad de flujo de arteria braquial que es un método no invasivo para investigar la función endotelial. Evalúa pues la respuesta vasodilatadora del endotelio después de aplicar un manguito de presión a la arteria braquial por encima del codo.

Un endotelio normofuncionante tendría la reserva de sustancias vasodilatadoras suficientes para producir una vasodilatación adecuada post-estimulo, mientras que, un endotelio disfuncionante tendría un desbalance entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, a favor de las primeras.

Una menor respuesta en la vasodilatación dependiente del endotelio refleja una menor producción o disponibilidad de óxido nítrico por la célula endotelial, por tanto una disfunción endotelial.

El óxido nítrico es el principal mediador de la vasodilatación mediada por flujo, pero hay otros como las prostaglandinas, el factor hiperpolarizante derivado del endotelio, la endotelina y la acetil colina (ACh).

En las fases iniciales del proceso arteriosclerótico, la función endotelial puede mantenerse por una regulación de aumento compensatorio de la prostaciclina o factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (EDHF).

Si producimos una oclusión del vaso por más tiempo de 5 minutos, reflejará no solo la disponibilidad de óxido nítrico sino de estas otras sustancias.

Si queremos cuantificar el grado de vasodilatación debemos tener cuidado con arterias de calibre inferior a 2,5 mm, ya que son difíciles de medir, o en arterias de más de 5 mm de diámetro, pues podemos tener dificultades para encontrar el grado de vasodilatación. En este sentido, la arteria braquial es la más utilizada para evaluar la respuesta vasodilatadora al NO y su técnica ha sido validada y estandarizada.

Valor clínico de la determinación de la vasodilatación mediada por flujo

Durante un periodo de seguimiento de 6 años se ha observado que la VMF se correlaciona con la progresión de la enfermedad preclínica en la arteria carótida y muestra una relación más estrecha con los factores de riesgo convencionales.

Aunque hay estudios con resultados prometedores la aplicación clínica se ve limitada por la falta de protocolos estandarizados y valores de referencia. Así pues, las pruebas de VMF siguen usándose en sólo en el campo de la investigación, en la que constituyen un instrumento valioso e importante sobre todo para el estudio de poblaciones más que de individuos.

El valor de aditivo de la VMF con ecografía de la arteria braquial cuando se añade a métodos clínicos tradicionales establecidos está pendiente de demostrar y actualmente se están realizando estudios para abordar esta cuestión.(*Arrebola-Moreno 2012*).

Un enfoque complementario a las escalas de valoración del RCV es la evaluación directa no invasiva de la lesión aterosclerótica que permita identificar a pacientes de alto riesgo de desarrollar una complicación cardiovascular con posterioridad.

El 40% de la población adulta norteamericana y casi un tercio de nuestra población son sujetos con un RCV intermedio en los que el control de sus factores de riesgo cardiovascular está basado en el estilo de vida. A pesar de ello, algunos de estos pacientes ya presentan aterosclerosis subclínica y se beneficiarían de un control más exhaustivo de los FRCV.

Métodos para medir la aterosclerosis subclínica

Con el objetivo de identificar a los individuos clasificados por las actuales tablas de estratificación de RCV en bajo o medio con aterosclerosis subclínica, surge la búsqueda de procedimientos diagnósticos que ayuden a mejorar la estratificación del RCV. La medición del Índice Tobillo-Brazo (ITB) y la medición del Grosor Intima-Media carotídeo (GIM) son métodos no invasivos basados en el ultrasonido adecuados para la detección de la aterosclerosis subclínica.

Índice Tobillo-Brazo

El cálculo del ITB es una técnica sencilla, efectiva e incruenta para determinar la funcionalidad vascular de los miembros inferiores y por tanto para diagnosticar la existencia y severidad de la enfermedad arterial periférica (EAP). Un ITB es patológico cuando es inferior a 0,9 o mayor de 1,4 o incompresible (continua habiendo pulso a pesar de comprimir a 250 mmHg).

Comparado con la arteriografía de miembros inferiores (patrón oro), el ITB tiene una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99% para identificar la existencia de EAP. La TASC II recomienda la realización del ITB en todos los pacientes con clínica de claudicación intermitente, en todos los pacientes entre los 50 y 69 años con un factor de riesgo cardiovascular, en todos los pacientes con una edad igual o superior a los 70 años y a todos los pacientes con riesgo cardiovascular de 10-20% calculado según la tabla Framingham.

Los pacientes asintomáticos con EAP diagnosticada por un ITB patológico tienen un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular y por tanto se beneficiarían de un control más exhaustivo de los FRCV.

Grosor Intima-Media carotideo

Los cambios que se originan en la pared arterial por la arterioesclerosis progresan de manera lenta y hay un periodo subclínico en el que existe un daño endotelial y un engrosamiento difuso de la capa intima de las arterias.

Es en esta fase donde podemos medir el grosor intima-media (GIM) sobre todo en las arterias carótidas.(Irene Mateo 2011).

El GIM carotideo, es el factor de riesgo que más se asocia con enfermedad cardiovascular si lo comparamos con otros factores tradicionales.(Bernard. 2005)(Greenland. 2000). Y predice la aparición de ictus e infarto de miocardio. (Nambi. 2010; Bots. 1997).

Se considera patológico un valor >0,9mm.(Mancia. 2007).

La medición del GIM es un test barato y no invasivo, en donde las paredes de la carótida se miden mediante el uso de ultrasonido en modo bidimensional.(María Grau. 2012). Es un predictor de acontecimientos cardiovasculares.

Las actuales Guías Europeas de Hipertensión Arterial consideran que un valor de GIM carotideo>0,9mm como un marcador de lesión de órgano diana , y por tanto la identificación de un paciente como de alto riesgo cardiovascular.(Mancia2007).

La ecografía tanto en modo B como Doppler es un método accesible y fácil para valorar la enfermedad arteriosclerótica tanto desarrollada como subclínica y servir de apoyo en el diagnostico precoz de la ateromatosis subclínica en diferentes escenarios clínicos.

La intima es la línea más interna de la arteria, la capa media es la línea media de la arteria.

La ecografía carotidea mediante la determinación del GIM permite detectar cambios estructurales tempranos en la pared vascular y medir y monitorizar la aterosclerosis en

individuos asintomáticos. La progresión del GIM en individuos asintomáticos se ha estimado que es de 0.03mm/año, y su progreso está acelerado por los FRCV.

Los valores del GIM dependen de la edad. En el trabajo de Mireia Junient de 2005 se observó que en los varones, los percentiles 50 del GIM medio variaron entre 0,50 y 0,74 mm en los grupos de edad igual o inferior a 35 años y 65 o más años, respectivamente. En las mujeres, las cifras correspondientes del GIM oscilaron entre 0,40 y 0,65 mm. El GIM se relacionó fuertemente con la edad, tanto en varones ($r = 0,57$; $p < 0,001$) como en mujeres ($r = 0,61$; $p < 0,001$). El incremento anual del GIM derivado de las ecuaciones de regresión fue de 0,005 y 0,007 mm por año en varones y mujeres, respectivamente (Mireia Junyent 2005). Más de la mitad de los varones a partir de los 55 años y de las mujeres a partir de 65 años tenían placas de ateroma.

El GIM, definido como la distancia existente entre la interfaz luz carotídea-íntima y la interfaz media-adventicia de la pared distal, se determina en la carótida primitiva prebifurcación explorada en sección longitudinal. Se suele cuantificar en 4 medidas a intervalos regulares en la pared posterior, 1 cm prebifurcación. Ya que las mediciones en la carótida común derecha y la izquierda proporcionaron cifras similares, los resultados se expresan como la media de 8 determinaciones, 4 en cada lado, y como GIM máximo en cualquier lado. Las placas se definen como engrosamientos focales del GIM con una altura $\geq 1,2$ mm o superior al 50% del GIM adyacente.

El GIM es un marcador de aterosclerosis sistémica y se correlaciona con el grado de aterosclerosis aórtica, de los miembros inferiores y coronaria. De igual forma un GIM aumentado se ha asociado con el incremento del tamaño del ventrículo izquierdo.

Representa un marcador independiente, separado de los factores de riesgo tradicionales, de enfermedad cardiovascular y eventos cerebrovasculares.

El GIM no solo es una medida de arteriosclerosis precoz, sino también de hipertrofia /hiperplasia de músculo liso. Se produce un aumento gradual de riesgo cardiovascular según aumenta el GIM. (O'Leary. 1999).

El riesgo de accidente cerebrovascular asociado al GIM no es lineal de modo que el peligro aumenta más rápidamente en valores bajos. El riesgo de eventos cardiacos asociados al GIM tampoco es lineal. (Chambles 1997).

El GIM carotideo es un factor de eventos cardiovasculares independiente aunque parece que su valor predictivo es mayor en mujeres que en varones.

Un meta análisis reciente no ha podido demostrar un valor añadido al GIM comparado con el índice de Framingham para la predicción de eventos cardiovasculares futuros incluso en el grupo de riesgo intermedio (Den Ruijter. 2012). Por tanto no se recomienda el uso sistemático del GIM por ecografía carotidea para mejorar la evaluación del riesgo. (Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica).

La placa se define como un engrosamiento focal de la pared de al menos el 50% de la pared arterial circundante o como una región focal con un GIM $\geq 1,5$ mm que protruye a la luz. (Stein. 2008)

Teniendo en cuenta que el GIM es un marcador de riesgo cardiovascular y que es capaz de detectar la aterosclerosis subclínica o preclínica, surgen estudios en los cuales se reestratifica el RCV de los individuos. Aquellos con un RCV bajo o intermedio en los que se obtiene un GIM patológico, son recalificados en RCV alto. Esta nueva estratificación del RCV permite ofrecer a individuos con aterosclerosis subclínica no detectada por las tablas actuales de estratificación cardiovascular estrategias de prevención cardiovascular más agresivas.

Numerosos estudios prospectivos han demostrado que un incremento del GIM tanto en carótidas comunes como internas se asocian de modo independiente con el riesgo de infarto agudo de miocardio y de ictus isquémico; así por cada 0,1mm de aumento, el riesgo de IAM se eleva entre un 10-15% y el de ictus entre un 10-13%.

Aunque el GIM es una variable continua, se viene considerando que los valores superiores al percentil 75 son elevados y por tanto acarrear un mayor riesgo, dado que la mayoría de los pacientes que presentan un test de isquemia miocárdica positiva o lesiones en el angiograma coronario tienen un GIM $> p75$. En este sentido, los valores de referencia varían según la edad y el género. Así en el estudio de **Martínez H** de 2012

el GIM medio fue de $0,54 \pm 0,15$ mm para hombres y $0,47 \pm 0,11$, sin embargo el p75 para hombres fue de 0,61 y de 0,53 para las mujeres, inferiores a la cohorte de Zaragoza y similar a la de Barcelona.

Las recomendaciones actuales de varias sociedades sugieren practicar una ecografía carotídea a sujetos de riesgo intermedio y a aquellos que sean familiares de primer grado con enfermedad vascular precoz, sujetos <60 años con un único factor de riesgo grave que no requiriese por sí solo tratamiento farmacológico, mujeres <60 años con al menos 2 factores de riesgo y en estudios de tipo epidemiológico al objeto de caracterizar mejor aun la población de estudio.

En **2012** se publicó un estudio transversal de base poblacional llevado a cabo en **Girona por Dra. Grau** donde se describieron los GIM medio y máximo de la arteria carótida y sus tres segmentos (carótida común, interna y bulbo carotídeo). Se recogió información sobre los factores de riesgo cardiovascular y se analizó su asociación con el GIM mediante modelos de regresión lineal. (Grau. 2012).

En este estudio se muestra la amplitud de valores de referencia para el GIM carotídeo en la población española. Sus principales determinantes son la edad, y la presión de pulso en ambos sexos. Además, el riesgo coronario aumentó en los sucesivos cuartiles del GIM carotídeo, independientemente de la edad.

Por otro lado se ha descrito que las medidas ecográficas de las placas son un predictor independiente de eventos cardiovasculares, y mejora la predicción de riesgo para eventos de enfermedad coronaria cuando son añadidos a los factores de riesgo de Framingham. (Polack JF, 2013).

En este trabajo estudian los factores de riesgo y las medidas ecográficas en las carótidas de 6562 miembros (de edad media de 61.1 años, y 52,6% de mujeres) del estudio multiétnico de aterosclerosis (MESA). Las lesiones de la arteria carótida interna fueron definidas subjetivamente como >0% o $\geq 25\%$ de estrechamiento del diámetro como un engrosamiento continuo intima media (máximo GIM o la media del GIM máximo de 6 imágenes) y usando un punto de corte de GIM 1.5mm. Los modelos de riesgo de Cox proporcional multivariable fueron usados para estimar los ratios de riesgo para la incidencia de enfermedad cardiovascular y coronaria e infarto.

En este estudio se concluye que después de comparar el valor predictivo de 6 diferentes medidas de placas en las arterias carótidas se encuentra que todos fueron predictores independientes de eventos coronarios.

Recientemente, se ha utilizado una **nueva forma** de medir la inflamación vascular mediante 18 fluorodeoxiglucosa, por tomografía por emisión de positrones/tomografía computerizada (PET/TAC).

1.4 LA PSORIASIS

1.4.1 CONCEPTO

Es una enfermedad crónica, sistémica e inflamatoria que está englobada dentro de las enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunológico, como son: las espondilitis inflamatorias, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide. (*Vanaclocha F. 2015; Williams JP. 2002*). Afecta entre el 2% al 3% de la población mundial. Se considera que existe una predisposición genética mediada por fenómenos inmunológicos.

La Psoriasis es una enfermedad crónica inmunomediada que afecta al 2-3% de la población (*Wakee 2007*). Se caracteriza por lesiones eritematoescamosas de la piel y que en muchos casos asocia a enfermedad articular.

Histológicamente presenta una proliferación epidérmica con diferenciación anormal de queratinocitos y un infiltrado inflamatorio mediado principalmente por linfocitos T. (*Carrascosa J, Arias S, 2009*).

Existe una clara evidencia de que la patogenia subyacente es un proceso inflamatorio sistémico. Lo que contribuye a aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Otros factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, la hiperlipidemia y la obesidad son más frecuentes en pacientes con psoriasis.

La influencia en la calidad de vida suele ser significativa a pesar de la superficie cutánea involucrada (*Body Surface Area BSA*). La severidad de la enfermedad y su evolución puede medirse mediante diferentes scores, siendo el más utilizado el Área Severity Index Calculator (PASI). (*Paul 2010*).

1.4.2 EPIDEMIOLOGIA

Es un proceso poligénico de alta prevalencia, ya que afecta a un 2-3% de la población general, con un impacto significativo sobre la calidad de vida de estas personas. Esto se explica por las enfermedades asociadas y la morbilidad de la propia enfermedad. La prevalencia es más elevada en la raza blanca. (*Van der Kerkhof.2008*), y se distribuye de distinta manera en función del área geográfica.

Estudios epidemiológicos demuestran que la incidencia de la enfermedad es mayor en los familiares de primer y segundo grado que en la población general. Lo que sostiene la base genética de la enfermedad. (*Moreno Gimenez. 2009*). Los factores ambientales pueden desencadenar o agravar la evolución de la misma.

El estudio Epiderma sitúa la prevalencia en España en un 1,4%. (*Ferranzi. 2001*), aunque estudios más recientes por el mismo grupo la sitúan en un 2,4%. (*Ferrándiz C.2014*).

En EEUU la prevalencia es del 2-3 %, mientras que en Europa aproximadamente se sitúa en torno al 1-6,4%. (*Huerta C.2007; Ferrándiz C. 2002*).

Puede afectar a todos los grupos etarios y a ambos sexos por igual. Aunque más del 50% de los casos se diagnostican antes de los 30 años.

1.4.3 ETIOPATOGENIA

La causa exacta de esta enfermedad es desconocida aunque se sabe que en la base de su etiología existen factores genéticos y ambientales.

Existe una agrupación familiar lo que avala los factores genéticos. En casi todos los casos se acepta un origen poligénico de la enfermedad.

En la mayor parte de los casos sobre una base genética interaccionan factores ambientales tales como: el estrés, la infección estreptocócica, la infección por HIV, fármacos como los betabloqueantes, las sales de litio o los antipalúdicos.

Comparte con el resto de las enfermedades inflamatorias inmunomediadas que empeora con factores relacionados con el ambiente y tienen una determinada susceptibilidad genética. (*Rahman P.2010*).

El inicio de la enfermedad diferencia 2 tipos de psoriasis: según cuando se inicie, al principio de la edad adulta o al final de la vida. (Ferrándiz C.2002; Puig L. 2014; Henderle T. 1985).

Psoriasis tipo I o de inicio precoz: familiar y fuerte asociación con antígenos de histocompatibilidad HLA Cw6. Es la más frecuente y la más grave.

Psoriasis tipo II : comienzo posterior a los 40 años, casos aislados o menor prevalencia familiar y menor relación con antígenos de histocompatibilidad.

Diferentes estudios de **asociación genómica** han demostrado la asociación de la psoriasis con diversos genes .

En cuanto al polialelismo original se han descrito 9 locus con asociación genética significativa son los PSORS que van del 1 al 9. (Puig L.2014).

Los más frecuentes: **PSORS 1** localizado en 6p21.3, es el locus con mayor relación, 35-50% de los casos. Este gen codifica el complejo mayor de histocompatibilidad en el que se incluye el HLACw6.

El **PSORS8** localizado en 16q12-q13. Contiene el gen de susceptibilidad CARD15 para la enfermedad de Crohn, esto explica la asociación de la psoriasis con otras enfermedades. (*Moreno Giménez JC.2009*).

La probabilidad de que la descendencia padezca psoriasis es del 14% con un padre afectado y >40% si están afectados ambos padres.

Se ha propuesto el papel impulsor del sistema **inmune innato** en la cascada autoinmune de células T. **Los receptores toll-like (TLR)-2** y 4 juegan un importante papel en la inflamación y en la arteriosclerosis, no es claro si este papel es relevante también en la psoriasis. (García-Rodríguez S. 2011)

En la base de esta enfermedad inflamatoria inmunomediada que afecta a la piel y las articulaciones esta una disfunción en la regulación de las células T y una alteración de los T helper (Th) 1 y 17.

Se ha valorado el papel del **sistema inmune innato** para activar la cascada autoinmune de células T. El interferon (INF- γ), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleukina

(IL)-1 y IL-6 tienen un papel en el desarrollo de arterioesclerosis, enfermedad coronaria aguda, obesidad, síndrome metabólico y diabetes.

Este estado inflamatorio sistémico de los pacientes con psoriasis produce o agrava otras enfermedades inflamatorias crónicas.

La evidencia implica a los receptores Toll-like (TLRs)-dependiente señalando una alteración en la respuesta inflamatoria inmuno mediada. Los TLRs se expresan en las células inmunes, como los monocitos, macrófagos, células dendríticas (CD) y granulocitos. Hay muchos estudios que han investigado la expresión de los TLRs en la piel psoriasisica.

Se ha visto que los TLR4 están más elevados en la psoriasis guttata. En las lesiones epidérmicas de la psoriasis los TLR2 están más expresados en los queratinocitos y la epidermis superficial que en la placa basal. Los TLR4 reconocen los lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas. Los TLR2 pueden formar complejos con TLR1 o TLR6 y responder a lipopeptidos de una amplia variedad de microbios incluyendo bacterias Gram+.

Los TLR4 están aumentados en las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) en pacientes con enfermedad coronaria arteriosclerótica. Los TLR4 interaccionan con el dominio extra A (EDA) de la fibronectina (FN) y EDA de FN estimulan la proliferación de queratinocitos.

S100A8 y S100A9 se han identificado como activadores endógenos de TLR4 y se ha visto que están sobreactivados en las enfermedades inflamatorias autoinmunes.

S100A8 y S100A9 ejercen funciones intra y extracelulares, tienen funciones protectoras, reguladores , proinflamatoria y antioxidantes.

El heterocomplejo (S100A8/S100A9)-Calprotectina está asociado con el índice de masa corporal y aumenta en el infarto agudo de miocardio. La psoriasis se asocia con una sobreactivación de los S100A8 y S100A9 mRNA y proteína en la membrana suprabasal de la epidermis y hay una elevación en suero de los niveles de S100A8/S100A9.

Aunque existen sugerencias no había información disponible sobre los niveles de expresión genética de TLR2 y TLR4 de las PBMC en los pacientes con psoriasis. Hasta el

trabajo de García-Rodríguez, 2011. Donde se observó un aumento de expresión del gen TLR4 en las células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) y la correlación positiva de la expresión de los genes TLR2 y S100A9.

En general observaron que la expresión de los genes TLR4 esta sobreactivada en PBMC de los pacientes con psoriasis junto con un moderado incremento de la expresión del gen TLR2. Los TLRs participan en respuestas autoinmunes. La activación de los TLR2 y TLR4 promueve inflamación crónica, provoca actividad antimicrobiana y juega un papel en el desarrollo de arterioesclerosis en humanos.

También muestra un aumento del ratio de los factores de transcripción de los genes TH1/Th2 y Th17/Th2 en las PBMC sugiriendo una tendencia a favor de la activación de las células Th1 y Th17. Se ha postulado que la tendencia para desarrollar células Th1 y Th17 puede ser una característica de los pacientes con psoriasis y no solo restringido a la inflamación de la piel.

La diferente expresión de los genes TLR2 y TLR4 en PBMC de los pacientes con psoriasis y la correlación positiva con citoquinas reguladoras / proinflamatorias y moléculas DAMP S100A9 sugiere que la respuesta inmune innata tiene un papel importante en el mecanismo inmunopatogeno del psoriasis.

Podría decirse que en estos pacientes se produce una proliferación epidérmica de queratinocitos y respuesta inmune mediada por linfocitos T desequilibrada con predominio de los subtipos celulares Th1 y Th17 con déficit de linfocitos reguladores. (Lowes MA. 2007; Sugiyama H. 2005).

Toda esta activación de los queratinocitos y linfocitos T cutáneos produce un aumento del factor de necrosis tumoral (TNF) a nivel sistémico, de otros mediadores y citoquinas tanto a nivel de la piel como a nivel de las articulaciones. (Sabat R. 2007).

La enfermedad afecta al sistema inmune innato y adquirido con un desequilibrio entre Th1/Th2 en favor de un patrón Th1.

Los hallazgos histopatológicos varían según el tipo y tiempo evolutivo de las lesiones, no son patognomónicos. Hay proliferación epidérmica con diferenciación anormal de queratinocitos y un infiltrado inflamatorio mediado sobre todo por linfocitos T.

De comienzo se activan los elementos del sistema innato, como los queratinocitos y las células dendríticas (CDs). Se ha descrito en diferentes circunstancias como traumatismos, infecciones, medicamentos, que desencadenan una respuesta patológica dando lugar a la activación de queratinocitos que liberan citoquinas: IL-1, TNF α y proteínas.

Las CDs pueden ser activadas por medio de la unión a diferentes antígenos mediante la unión a sus receptores "toll-like".

Las citoquinas segregadas por los queratinocitos favorecen la activación de las CDs de la dermis y epidermis que producen nuevas sustancias. (Lowes MA. 2007; Menter A. 2008; Nickoloff BJ. 2004; Mackenzie B. 2006; Guttman-Yassky. 2007)

Cuando se activan las CDs procesan un antígeno y migran a los ganglios regionales para presentarlos a los linfocitos (LT).

Desde aquí empieza a participar la **inmunidad adquirida**: se activan **LTCD4 +**

Sobre todo **tipo 1**: LTh1 que son productores de INF- γ , TNF- α e IL-2.

Tipo 17: LTh17 que son productores de IL-17, TNF α - , IL -6 e IL - 22, y

LTCD8+

Tipo 1: LTc1 que produce TNF α - , INF - γ , perforinas y granzima B.(Lowes. 2007; Meter A. 2008; Nickoloff B, Nestle FO. 2004; Mackenzie B; 2006; Guttman. 2007).

Una vez que los linfocitos se han activado migran a la piel y una vez alcanzan la dermis interaccionan con las CDs formando sinapsis inmunológicas , generando nuevas citoquinas que provocan la amplificación y el mantenimiento del proceso inflamatorio.

Estas citoquinas son: la IL -12 y la IL-23.

La primera favorece la proliferación de LTh1 y la segunda favorece la proliferación de LTh17.

La proliferación de LTh1 y LTh17 se ve favorecida por la disminución de LT reguladores.

Puede concluirse que como resultado se produce una respuesta inmunológica desequilibrada con predominio de LTh1 y LTh17 con déficit de LT reguladores.

Los avances recientes en inmunopatogenesis y genética de la psoriasis han desplazado el foco desde una enfermedad confinada a un órgano único a una condición inflamatoria sistémica.

De manera similar a otros desordenes inmunes, los pacientes con psoriasis tienen un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico.

Investigaciones recientes han mostrado que la inflamación crónica y sistémica juega un papel mayor en el desarrollo de arteriosclerosis y existen notables similitudes en las vías moleculares e inflamatorias en la psoriasis y la arteriosclerosis.

Citoquinas, inflamación y marcadores biológicos en la psoriasis

La **clusterina (apolipoproteína J)** es un componente de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) junto con la Apo A-1 por lo que se ha propuesto que tenga un papel protector frente a la aterosclerosis debido a su implicación en el transporte de colesterol al hígado.

La **clusterina (Apo J)** es una glicoproteína heterodimérica de aproximadamente 70-80 KDa codificada por un solo gen. Existen varias isoformas y de acuerdo con su localización se denominan clusterina nuclear y clusterina secretada, siendo esta última la predominante. La clusterina se expresa constitutivamente en muchos mamíferos y está implicada en muchos procesos biológicos (regulación de la apoptosis, atenuación de la actividad del complemento, respuesta a daño y estrés, daño autoinmune, eliminación de sustratos tóxicos e interacción con lípidos).

Recientemente se ha propuesto como un biomarcador de senescencia y estrés oxidativo en eritrocitos y se ha descrito relacionada con la diabetes y el síndrome metabólico. Asimismo se ha descrito que la clusterina puede unir lípidos, siendo un componente de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)

Kujiraoka en 2006 observó que personas sanas presentan en suero niveles de clusterina más altos que los pacientes con diabetes, infarto de miocardio, enfermedad coronaria crónica y enfermedad coronaria y diabetes.

La disminución de clusterina en pacientes con psoriasis sugiere una relación con la enfermedad y con la situación inflamatoria sistémica.

En la artritis reumatoide se ha descrito una disminución de la expresión genética de la clusterina en el tejido sinovial respecto a pacientes sanos o con osteoartritis.

El factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) es una citoquina pro-inflamatoria identificada en linfocitos T activados que inhibe la migración de macrófagos in vitro. El MIF es producido por una gran variedad de células, monocitos/macrófagos, células T y B y células endocrinas endoteliales y epiteliales. Se ha descrito que está implicado en la respuesta inmunitaria innata, adquirida, en la inmunoregulación y en la inflamación. El MIF regula la función de los macrófagos a través de la supresión de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides. Además favorece la progresión y el desarrollo de enfermedades autoinmunes como la AR. El MIF está implicado en la expansión clonal y en el aumento de la supervivencia de las células inmunoinflamatorias, promoviendo la migración y estimulando la producción de mediadores de inflamación como IL-1, TNF- α , IL-6, IL-17 y óxido nítrico.

Se han descrito niveles aumentados de MIF en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), esclerosis sistémica, granulomatosis de Wegener, dermatitis atópica y psoriasis y en general en enfermedades inflamatorias. También tiene un importante papel en la enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2, síndrome metabólico y aterosclerosis.

Aksu F en su trabajo publicado en 2017 sobre Chemerin (proteína multifuncional implicada en la migración de células inmunes, adipogénesis, angiogénesis, ostoblastogénesis, miogénesis y homeostasis de la glucosa) concluye que los pacientes con psoriasis presentan un nivel más alto que el grupo control, y que los niveles de esta proteína se correlacionaron positivamente con la edad, índice de masa corporal, presión sistólica y diastólica, y circunferencia abdominal.

Y que los pacientes con psoriasis presentan aterosclerosis precoz y disfunción diastólica. Y que el chemerin puede usarse como marcador de afectación cardíaca subclínica en pacientes con psoriasis.

Ataseven en su estudio de 2014, concluye que la lipocalina 2 y s TNFR-1 (receptor-1 del factor de necrosis tumoral soluble) pueden jugar un papel en la patogénesis del psoriasis y por tanto, usarse como marcadores de la enfermedad.

1.4.4 CLINICA

La psoriasis es una enfermedad de curso crónico. Se manifiesta habitualmente en forma de placas eritematosas-descamativas. En menor número de veces como una erupción pustulosa o eritrodermia.

Las placas eritemato-descamativas son bien delimitadas y se localizan más frecuentemente en codos, rodillas y regiones glúteas. O puede afectar a toda la superficie corporal. (*LevwohIM.2003*).

Al tratarse de placas eritemato-escamosas traduce que una afectación simultánea de la vascularización dérmica y el queratinocito epidérmico.

La lesión elemental son placas redondeadas, eritematosas con descamación seca y de borde bien definido.

Otras formas de manifestación clínica de esta enfermedad es la psoriasis en gotas, invertida, ungueal, pustulosa y eritrodérmica.

En cuanto a la gravedad, puede manifestarse de forma leve, moderada o severa.

Las formas más severas afectan a gran parte de la superficie corporal.

La psoriasis eritrodérmica y pustulosa deben considerarse formas graves de la enfermedad, en casos especiales pueden ser mortales debido a las complicaciones infecciosas, cardiovasculares y pulmonares.

La forma clínica más frecuente suele iniciarse a cualquier edad aunque lo más frecuente es el inicio en la segunda o tercera década de la vida.

La psoriasis vulgar es la forma más frecuente.

Las lesiones son placas eritemato-descamativas que pueden aparecer en cualquier área anatómica, pero el predominio es en las zonas de extensión de codos y rodillas, región lumbosacra y cara anterior de las piernas. La distribución suele ser simétrica.

Las lesiones suelen permanecer largo tiempo y cuando regresan dejan una hipopigmentación transitoria (leucodermia psoriasica). A veces empieza en la periferia, a esto se denomina halo claro de Voronoff.

Casi todos los pacientes con este tipo de psoriasis tienen lesiones en cuero cabelludo y uñas.

El rascado produce a través del fenómeno de Koebner puede producir lesiones lineales o morfología diversa. Puede existir prurito o no.

El diagnóstico se hace en base a las características clínicas de las lesiones cutáneas y su localización.

Los patrones clínicos de presentación son los siguientes, si bien pueden mezclarse en un mismo paciente:

Psoriasis en placas: Es la más frecuente: 90% de los pacientes. Pueden ser únicas o múltiples y de diámetro variable.

Psoriasis en gotas: se presenta como pequeñas pápulas eritematoescamosas que predominan en tronco y extremidades.

Psoriasis invertida: se localiza en pliegues.

Psoriasis eritrodérmica: enrojecimiento inflamatorio y descamación generalizada de la piel, de evolución subaguda o crónica, con alteración del estado general del paciente.

Psoriasis pustulosa: es poco común y se caracteriza por la aparición de pústulas estériles de evolución aguda, subaguda o crónica. Puede tener manifestaciones sistémicas asociadas. Puede ser generalizada o localizada, generalmente en palmas y plantas. El prurito está frecuentemente asociado a esta forma. Dentro de este tipo se han descrito las siguientes variedades.

Psoriasis palmo plantar: afecta palmas y plantas. Es la más frecuente de las psoriasis pustulosas localizadas. Evoluciona de forma crónica y suele ser resistente a los tratamientos convencionales.

Acrodermatitis continua de Hallopeau: cursa con pústulas, necrosis, erosiones y costras. Predomina en la zona distal de las manos y los pies. Se asocia con alteraciones ungueales.

Psoriasis pustulosas tipo eritema anular centrífugo: las lesiones tienen forma anular y se extienden en la periferia curando desde el centro. Es más frecuente en la infancia y se suele desencadenar por procesos infecciosos.

Psoriasis pustulosa generalizada tipo Von Zumbusch: es la forma más frecuente dentro de la psoriasis pustulosa generalizada. Ocurre casi siempre en pacientes con psoriasis en placas y suele desencadenarse por procesos infecciosos, irritantes gestación, supresión brusca de tratamientos con inmunosupresores o corticoides.

Impétigo herpetiforme: muchos autores lo describen como una forma grave de psoriasis pustulosa que se produce durante la gestación.

Existen formas de presentación con nombre propio por su localización:

-Psoriasis del cuero cabelludo: es muy frecuente en todos los tipos de psoriasis aunque puede presentarse de forma aislada.

-Psoriasis ungueal: es un hallazgo también frecuente en todos los tipos de psoriasis aunque en algunos pacientes es la única manifestación de la enfermedad. Esta forma tiene un difícil tratamiento, no responde igual que en el resto del cuerpo (*Sánchez-Regaña M 2008*).

-Psoriasis invertida: suele asociarse a la psoriasis en placas. se localiza en pliegues (interglúteo, ingles, axilas, pliegues submamaros y pliegues retroauriculares). En esta forma es frecuente la sobreinfección bacteriana.

Psoriasis de las mucosas: suele afectar a la zona del prepucio.

Psoriasis facial: es muy rara y se puede confundir con la dermatitis seborreica.

Artropatía psoriásica: forma clínica que afecta a las articulaciones. Afecta entre 5-30% de los pacientes según diferentes estudios y hay diferentes formas clínicas aunque la más frecuente es la oligoartritis asimétrica.

Comorbilidades asociadas a la psoriasis

Los avances recientes en inmunopatogénesis y genética de la psoriasis han desplazado el foco desde una enfermedad confinada a un órgano único a una condición inflamatoria sistémica.

Como con otras enfermedades inmunomediadas, en la psoriasis existe un aumento del riesgo cardiovascular. También existe un aumento del síndrome metabólico.

La inflamación crónica juega un importante papel en el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular. Aunque la prevalencia de las comorbilidades y eventos cardiovasculares ha sido descrito en pacientes con psoriasis, pocos estudios han examinado la aterosclerosis subclínica en estos pacientes.

Investigaciones recientes ha mostrado que la inflamación crónica y sistémica juega un papel mayor en el desarrollo de arteriosclerosis y existen notables similitudes en las vías moleculares e inflamatorias en la psoriasis y la arteriosclerosis.

La conexión entre psoriasis y arterioesclerosis parece guardar relación tanto con el incremento de la prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular, como con los fenómenos inflamatorios crónicos que ocurren en estos pacientes.

Harrington CL en su estudio de 2017 hace hincapié sobre los mecanismos que unen la inflamación crónica y la enfermedad cardiovascular, utilizando la psoriasis como un apropiado modelo humano para el estudio de la fisiopatología de la inflamación y la aterogénesis, mostrando a las citoquinas: TNF- α , IL-17A como enlaces entre la patogénesis de la psoriasis y la arterioesclerosis. Por tanto, tratamientos aprobados en la psoriasis como inhibidores de las citoquinas y moduladores inmunes, aportan una oportunidad de mejorar la arterioesclerosis. Este estudio utiliza la imagen multimodal de varios lechos vasculares mediante la 18 fluorodeoxiglucosa por emisión de positrones/TAC o /RM y la angiocoronariografíaTAC, así como biomarcadores

cardiovasculares para entender mejor como la modulación de la inflamación puede tener un impacto en la enfermedad vascular.

Múltiples estudios relacionan la psoriasis con el síndrome metabólico. Según Gisondi 2010 en un estudio sobre comorbilidades metabólicas en la psoriasis observo que un 30,1% de los pacientes mayores de 40 años con psoriasis cumplían criterios de síndrome metabólico. La relación era más potente en aquellos casos de mayor duración de la enfermedad.

Según el estudio AQUILES, estudio observacional prospectivo multicéntrico de 3 cohortes de pacientes (psoriasis, espondiloartritis y enfermedad inflamatoria intestinal) para evaluar la coexistencia de enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad (EIMI) y otras comorbilidades; los pacientes con psoriasis presentaron una prevalencia del 15,5% de otras EIMI, discretamente superior a la población general. Casi tres cuartas partes tuvieron al menos un FRCV.

La obesidad, en particular la abdominal, se considera un proceso inflamatorio crónico de bajo grado que participa en el desarrollo de los fenómenos fisiopatológicos responsables del síndrome metabólico y la morbilidad cardiovascular a través de la secreción de adipocinas y citoquinas proinflamatorias.

Es reciente el vínculo entre psoriasis y obesidad y abarca aspectos genéticos, patogénicos y epidemiológicos con importantes repercusiones en la salud del individuo.

Es probable una relación bidireccional en la que la obesidad predispone a la psoriasis, pero también la psoriasis predispone a la obesidad.

Si de nuevo se considera como modelo de enfermedad inflamatoria crónica la artritis reumatoide tenemos que basarnos en el consenso europeo de expertos que recomienda estratificar el riesgo cardiovascular en esta enfermedad usando las tablas de riesgo *Systematic Coronary Risk Evaluation* (SCORE). La utilización de las tablas de riesgo cardiovascular (SCORE) adaptadas para cada grupo poblacional junto a la valoración clínica de la severidad de la enfermedad son dos puntos clave sobre la base de la evidencia disponible para el manejo del riesgo cardiovascular en la artritis

reumatoide, y se podría plantear que también pudieran ser de utilidad para el manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica.

Esto aun no está en las guías de práctica clínica por tanto es un aspecto especulativo. Aunque dada la mayor incidencia en estos pacientes de dislipemia e hipertensión arterial podríamos tener en cuenta el tratamiento con estatinas y antihipertensivos según las guías españolas de riesgo cardiovascular. Deberían empezar este tratamiento estos pacientes cuando tienen un SCORE \geq 5% o lo que es lo mismo, alto riesgo cardiovascular. (M. A. González Gay 2012).

Las estatinas se han usado en psoriasis por su capacidad inmunomoduladora, existen estudios que las plantean como una opción terapéutica en algunas formas clínicas de psoriasis. Es conocido su uso en otras patologías para el control de comorbilidades cardiovasculares.

Las comorbilidades más importantes que suelen asociarse a la psoriasis pueden agruparse en:

a. Enfermedades que se relacionan con el cuadro inflamatorio característico de la psoriasis: esteatosis hepática no alcohólica y el síndrome metabólico, que está asociado con DM-2 y resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, hipertensión, obesidad abdominal y predisposición a la trombosis.

La artritis se presenta entre el 25% al 34% de los pacientes con psoriasis (Gladman DD 2004). La severidad de la enfermedad en la piel no se correlaciona con la severidad de la artritis (Cohen J Rheumatol. 1999).

b. Enfermedades que se relacionan con la activación persistente de los linfocitos T en la piel: linfoma cutáneo. Gelfan y su grupo (2006) afirman que la psoriasis se asocia con un mayor riesgo de desarrollar linfomas, sobre todo el cutáneo de células T, mas asociado en psoriasis severa en pacientes tratados con terapia inmunológica por el mecanismo inmunosupresor.

c. Enfermedades relacionadas con la alteración de la calidad de vida: ansiedad, depresión, tabaquismo, alcoholismo.

d. Enfermedades relacionadas con el tratamiento: hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, dislipidemia y cáncer cutáneo.

Lo que no está del todo claro es si estos pacientes deberían o no someterse a *screening* específicos.

Los pacientes con psoriasis moderada o severa tienen más riesgo de padecer enfermedad coronaria e ictus comparados con la población general. Hasta hoy no hay suficiente evidencia para recomendar un *screening* adicional para estos pacientes más allá del recomendado según su edad y género. (Alexa Bóer. 2010)

Michael C en 2017, en su trabajo sobre asociación entre enfermedades inflamatorias de la piel y comorbilidades cardiovasculares y cerebrovasculares, concluye que la psoriasis, el pénfigo, el eccema y la dermatitis atópica y la hidradenitis, se asocian con un aumento de riesgo de enfermedades cerebro y cardiovasculares, especialmente en pacientes jóvenes.

Amit K. Dey ha publicado en 2017 que cuando mejora la severidad de la enfermedad de la piel en los pacientes con psoriasis, hay asociada una mejora en la inflamación vascular aórtica. Estos hallazgos sugieren que contralando la inflamación de un órgano remoto, puede mejorar la enfermedad vascular. Sigue siendo necesario realizar más estudios al respecto.

Los médicos que tratan este tipo de pacientes deberían estar atentos a las comorbilidades asociadas reconociendo sus signos precoces. No hay un consenso sobre cómo podría realizarse este *screening* para las condiciones metabólicas, los médicos deberían consultar las Guías de la Asociación Americana para el *screening* de las Enfermedades Cardiovasculares. También deberían estar atentos al riesgo aumentado de enfermedades malignas como linfomas, y realizar el *screening* según las Guías de la Sociedad Americana del Cáncer. (Alice B.2009).

1.4.5 TRATAMIENTO

En cuanto al tratamiento existen varias modalidades de terapia:

1 Monoterapia: se usa un solo agente terapéutico.

2 Combinación: puede aumentar la eficacia y reducir la dosis de cada agente y con ello su toxicidad.

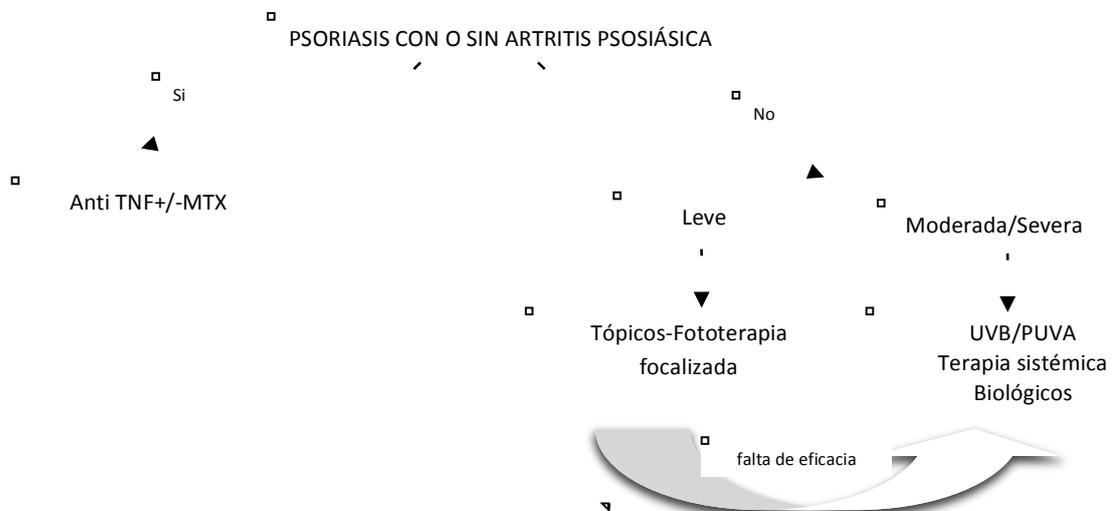
3 Rotacional: se indica para reducir la toxicidad y disminuir las resistencias al tratamiento.

4 Secuencial: se basa en el uso inicial de medicaciones muy eficaces para inducir remisiones pero también más tóxicas, para luego reemplazarlas menos eficaces y menos tóxicas.

5 Intermitente: en algunos pacientes que tienen remisiones prolongadas.

6 Continua.

Algoritmo modificado: (Alan Menter et al.2008)



El tratamiento biológico ha mejorado las expectativas terapéuticas y el control a largo plazo de la enfermedad y existen evidencias epidemiológicas de que pueda mejorar el riesgo cardiovascular como ocurre en los pacientes con artritis reumatoide.

También es cierto que se han descrito efectos adversos con agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva avanzada que obligan a tener especial precaución con su empleo en estos pacientes. Recientemente se ha observado un desequilibrio (aunque no estadísticamente significativo) en el número de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores, que incluyen infarto de miocardio no letal, accidente cerebrovascular no letal y muertes de causa cardiovascular, en la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos con briakinumab y ustekinumab, 2 anticuerpos monoclonales dirigidos contra p40, la subunidad común a IL-12 e IL-23.

La evidencia científica actualmente disponible no permite afirmar que la administración de cualquier biológico se asocie con un riesgo aumentado de acontecimientos adversos cardiovasculares mayores en los pacientes con psoriasis moderada-grave, y existe creciente evidencia epidemiológica de que el adecuado tratamiento de la psoriasis y la inflamación asociada con la enfermedad puede reducir el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, de por sí elevado en estos pacientes por el aumento en la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales. (L. Puig. 2012).

2. JUSTIFICACION E HIPÓTESIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que evoluciona por brotes afectando a la piel, anejos cutáneos y articulaciones en la que participan diversas citoquinas proinflamatorias como el TNF-alfa, la IL-6, la IL-12 o IL-23 entre otras. Recientemente se ha asociado la psoriasis con un incremento del riesgo cardiovascular y de factores de riesgo como el síndrome metabólico.

Es importante conocer el riesgo cardiovascular de los pacientes con psoriasis y poder establecer medidas preventivas como el control de la obesidad, dislipemia, hipertensión arterial o diabetes para evitar que se establezca la enfermedad cardiovascular en forma de infarto o de ictus. En este sentido el estudio de la ateromatosis subclínica y las pruebas de disfunción endotelial pueden aportar información muy relevante a la valoración global del paciente con psoriasis y proponer medidas terapéuticas que impidan su avance, sobre todo porque la enfermedad cardiovascular constituye uno de las principales causa de muerte prematura en estos pacientes. Además conocer los mecanismos patogénicos que puedan explicar ese incremento del riesgo cardiovascular como los propuestos en esta tesis doctoral será de utilidad en el futuro para abordar nuevas medidas preventivas o terapéuticas.

Es esperable que los pacientes con psoriasis debido a un incremento de la inflamación sistémica presenten un aumento de la ateromatosis subclínica, que puede medirse mediante el grosor íntima medio carotídeo y los estudios funcionales a nivel braquial. Además es esperable que la ateromatosis carotídea pueda relacionarse con la gravedad de la psoriasis y con la presencia de marcadores inflamatorios. La evaluación de fármacos como las estatinas que controlen la inflamación y la placa de ateroma es muy interesante como posible estrategia preventiva en los pacientes con psoriasis.

Las estatinas además de reducir los niveles de colesterol, regular diferentes etapas del proceso inflamatorio, como la migración y adhesión leucocitaria, activación de linfocitos T, generación de radicales libres y angiogénesis.

Las estatinas pueden modular la respuesta inmunitaria dependiente de macrófagos y linfocitos T. (McCarey DW 2005; Gurevich VS 2005).

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar la prevalencia de ateromatosis subclínica (GIM carotideo) y presencia de placa de ateroma carotídea en pacientes con psoriasis en relación a la población control y su asociación con factores de riesgo cardiovascular clínicos y analíticos. Analizar los posibles mecanismos patogénicos que puedan explicar esta asociación: citoquinas pro-inflamatorias y clusterinas.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.-Analizar el GIM carotideo y la prevalencia de placa de ateroma en pacientes con psoriasis en relación al grupo control.
- 2.-Estudiar la relación entre la presencia de placa de ateroma y otros factores de riesgo cardiovascular clínicos (síndrome metabólico) en pacientes con psoriasis.
- 3.-Analizar la relación entre los niveles de citoquinas proinflamatorias con la presencia de placa de ateroma en pacientes con psoriasis.
- 4.-Estudiar la relación entre los niveles de clusterinas con la ateromatosis subclínica carotídea en pacientes con psoriasis.
- 5.-Estudiar en un subgrupo de pacientes (estudio piloto) la modificación del grosor íntima media en pacientes con psoriasis y dislipemia tras realizar una intervención farmacológica durante 9 meses con atorvastatina 40 mg.
- 6.-Evaluar subgrupo de pacientes (estudio piloto) la disfunción endotelial mediante estudios de ultrasonografía braquial en pacientes con psoriasis en relación al grupo control

4. COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

A los pacientes incluidos en los estudios de esta tesis doctoral se les entregó antes de la información sobre los aspectos más relevantes del mismo, incluyendo objetivos, propósito, riesgos y beneficios de su realización. La información aportada fue también comunicada verbalmente, quedando recogida su aceptación en el consentimiento informado confeccionado para tal efecto.

La realización del trabajo de investigación no conlleva riesgo físico, salvo el derivado de las exploraciones complementarias incluidas en el estudio: ecografías carotideas, braquiales, y extracciones sanguíneas. Se les explicó a los pacientes las características de estas pruebas, su utilización habitual en la práctica clínica diaria, las posibles complicaciones y beneficios de su realización.

Los resultados obtenidos de la investigación pueden ser de gran utilidad para ofrecer un mejor consejo sobre cómo tratar o prevenir la ateromatosis subclínica en los pacientes con psoriasis.

5. METODOLOGIA

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal con controles para analizar la prevalencia de ateromatosis subclínica y disfunción endotelial en pacientes con psoriasis y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular y mediadores patogénicos de la inflamación. En un subgrupo seleccionado (estudio piloto) de pacientes se realizó un estudio longitudinal prospectivo de seguimiento antes-después para evaluar el efecto de la atorvastatina 40 mg al día durante 9 meses en la ateromatosis subclínica.

5.2 AMBITO DE ESTUDIO

Esta tesis doctoral se ha realizado con pacientes diagnosticados de psoriasis en el Hospital Universitario San Cecilio y Virgen de las Nieves durante el período comprendido desde enero 2011 a Mayo de 2015. La realización de la mayoría de los estudios ha tenido lugar en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada aunque algunos estudios de factores patogénicos se han realizado en el Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra de Granada.

5.3 SUJETOS DE ESTUDIO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Pacientes diagnosticados de psoriasis en el Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica del Hospital Universitario San Cecilio y Virgen de las Nieves, durante el período comprendido desde 2011 a Mayo de 2015, así como pacientes del servicio de Dermatología atendidos por otras patologías y voluntarios sanos que constituirán el grupo control y que aceptaron participar en el estudio. Se seleccionaron al azar los días y las consultas en las que se recogerían los datos de los pacientes durante este período. El área de influencia es la del Hospital Universitario San Cecilio y Virgen de las Nieves de Granada.

Criterios de inclusión pacientes

Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico clínico de psoriasis en placas con PASI y BSA > 10, edad > 18 años para hombres y mujeres, ausencia tratamiento sistémico

biológico en los 2 últimos meses previos al reclutamiento y firmar el consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión pacientes

Los criterios de exclusión fueron la edad menor a 18 años, la presencia de enfermedades inflamatorias sistémicas, enfermedad cardiovascular establecida (infarto de miocardio o ictus), tratamiento sistémico biológico para la psoriasis que pudiesen alterar los estudios patogénicos, linfoma cutáneo u otros cánceres excepto para el cáncer de piel no melanoma.

Criterios de inclusión controles

Sujetos de más de 18 años que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado. La mayoría de los controles eran pacientes de dermatología que consultaban por lesiones benignas tipo nevus melanocítico, queratosis seborreicas y verrugas vulgares.

Criterios de exclusión controles

Los mismos descritos para los pacientes con psoriasis y la presencia de psoriasis.

5.4 VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables de estudio recogidas se pueden dividir en las obtenidas mediante la anamnesis y la exploración física, los estudios de laboratorio y la exploración ecográfica para analizar la presencia de ateromatosis subclínica y disfunción endotelial.

Variables clínicas

En la anamnesis se recogieron los siguientes datos edad y el sexo , la historia personal y familiar de enfermedad cardiovascular precoz (<55 años en padre y < 65 años la madre), historia personal de artritis psoriásica, tiempo medio con psoriasis , alcoholismo(>40g/día) , tabaquismo (> 5 cigarros/día), sedentarismo (ejercicio físico <30 minutos/día) y consumo de medicamentos recogiendo principalmente los que podrían modificar los parámetros de riesgo cardiovascular (antihipertensivos, diuréticos, hipolipemiantes y antidiabéticos orales, entre otros) y los que los pacientes utilizaban para su psoriasis.

La gravedad de la psoriasis se determinó mediante el cálculo de los índices PASI y BSA que son los que se utilizan en la práctica clínica habitual. Para facilitar dicha medición se utilizaron los recursos electrónicos publicados por la Academia Española de Dermatología y Venereología (<http://aedv.es/calculadora-pasi/>).

En la exploración física se determinó el peso y la altura. La altura fue medida en centímetros y el peso fue medido en kilogramos. El índice de masa corporal (IMC) fue calculado mediante la siguiente fórmula: $IMC = \text{peso en kilogramos} / (\text{altura en metros})^2$, considerando sobrepeso a partir de un $IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$ y obesidad a partir de 30 Kg/m^2 . Para el perímetro abdominal se utilizó una cinta métrica y se midió alrededor de la cintura a nivel de la última costilla y la cresta iliaca. La presencia de obesidad abdominal se determinó según los criterios de síndrome metabólico de la ATP-III (mujer más de 88 cm y hombre más de 102 cm).

La medición de la presión arterial se realizó teniendo en cuenta las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología y se realizó de la siguiente manera: el paciente había permanecido en reposo durante al menos 5 minutos, se realizaron dos determinaciones separadas en un intervalo de 3-5 minutos con un manguito de características apropiadas para el paciente.

Aunque se han descrito diferentes criterios de síndrome metabólico, que presentan diferentes variaciones en los parámetros recogidos, para la realización de esta tesis doctoral se utilizaron los parámetros de la ATP-III.

Variables de laboratorio

La recogida de muestras se llevó a cabo siguiendo el procedimiento estándar (tubos K₂-EDTA, sistema Vacutanier BD, BD Diagnostics, Franklin Lakes, NJ, USA) en el laboratorio de análisis del hospital.

Se midieron los niveles plasmáticos de triglicéridos (mg/dl), HDL-C (mg/dl), LDL-C (mg/dl), colesterol total (mg/dl), glucosa (mg/dl), insulina ($\mu\text{U/ml}$), dímero D (ng/ml), fibrinógeno (mg/dl), velocidad de sedimentación de eritrocitos (mm/h), PCR (mg/dl), homocisteína ($\mu\text{mol/l}$) y ácido fólico (ng/ml) en muestras tomadas entre las 8 y las 9 de la mañana después de un periodo de reposo igual o superior a 30 minutos.

Se calculo el índice HOMA- IR ($\mu\text{U}/\text{mg}$) para medir la resistencia a la insulina que se calcula multiplicando la glucosa en ayunas por la insulina en ayunas dividido entre 22,5.

Medición de clusterina, MIF y citoquinas

El plasma se aisló mediante centrifugación en gradiente de Ficoll y las alícuotas se guardaron a -80°C hasta la realización de los análisis que se llevaron a cabo en el Instituto de Parasitología y Biomedicina López Neyra de Granada. Las concentraciones plasmáticas de clusterina y MIF en pacientes y controles se midió por ELISA. El procedimiento analítico se realizó por duplicado para ello se utilizaron los ensayos de ELISA correspondientes (Nº RD194034200R; BioVendor, Brno, Czech Republic y Nº DMF00B; R&D System, Abingdon, UK, para Clusterina y para MIF, respectivamente) siguiendo las instrucciones de los fabricantes.

La determinación de las citoquinas se realizó mediante el kit *BioPlex precisión pro-Human Cytokine 10 plex* que determina de forma simultánea las siguientes citoquinas: IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IFN- γ and TNF- α . Se siguieron los protocolos que proporciona el fabricante (Bio-Rad).

Medición de la ateromatosis carotidea

La ecografía Doppler se realizo con un ecógrafo Acuson Antares de Siemens, (Berlín, Germany) y se utilizo un transductor de 5-10MHz con un programa de troncos supra-aórticos y se realizo ecografía en modo B y modo Doppler. Se evaluó la presencia de placas de ateroma (se definieron como engrosamientos focales del grosor íntima media $> 1,5\text{cm}$) en las arterias carótidas comunes a nivel de su tercio medio, en el bulbo carotideo y se valoraron las arterias carótidas interna y externa.

El grosor íntima medio (GIM), definido como la distancia existente entre la interfaz luz carotidea-íntima y la interfaz media-adventicia de la pared distal, se determinó en la carótida primitiva prebifurcación explorada en sección longitudinal. Se cuantificó en 4 medidas a intervalos regulares en la pared posterior, 1 cm prebifurcación. Se consideraron las mediciones en la carótida común derecha y la izquierda, los resultados se expresan como la media de 4 determinaciones en cada lado.

Estudio de disfunción endotelial mediante ultrasonografía braquial

El estudio de disfunción endotelial se realizó mediante ultrasonografía de la arteria braquial. Se utilizó un ecógrafo marca Siemens modelo Acusón 2000. El transductor utilizado ha sido de 18 MHz. La medición se ha realizado en decúbito supino con miembro superior en extensión 80-90° con el manguito de tensiómetro a 1-2 cm de la fosa antecubital. En modo B y Doppler se midió el diámetro transversal de la arteria braquial antes y 3 minutos después de insuflar el manguito de presión hasta 250 mmHg o hasta visualizar con ecografía continua que el flujo de la arteria desaparece.

Después de liberar el manguito de presión volvimos a medir el diámetro de la arteria como una medida indirecta del volumen y por tanto de la vasodilatación de la misma.

5.5 ANALISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las características sociodemográficas, clínicas y factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con psoriasis y grupo control. Las variables se incorporaron a una base de datos en Excel y posteriormente se exportaron al paquete estadístico SPSS versión 15.0® para Windows (Chicago, SSPS Inc). Para algunos test concretos se utilizaron otros paquetes estadísticos como: GraphPad Prism v.5.01; GraphPad Software, Inc., CA, USA. Todos los test estadísticos se han realizado a dos colas y se ha establecido un nivel de significación estándar de $p < 0,05$. Aquellos casos en los que la p osciló entre 0,1-0,05 se consideró que había una tendencia a la significación estadística.

Análisis descriptivo

Las variables cualitativas se describieron mediante el uso de frecuencias absolutas y porcentajes, y para las cuantitativas valores medios y desviaciones estándar (DE).

Análisis bivalente.

Para comprobar si las variables se ajustaban a una distribución normal. Se realizaron los test de *Saphiro-Wilk* y de *Kolmogorov-Smirnov*. Cuando las variables eran normales se utilizó el test de la t de student para comparar variables cualitativas-cuantitativas. En el caso de variables con más de dos categorías se compararon sus medias con el análisis de la varianza (ANOVA). Si las variables eran cualitativas entonces se usó el test

de chi-cuadrada de Pearson o el test de Fisher si el 25% de los valores esperados eran menores de 5. Para analizar la relación entre dos variables cuantitativas se utilizó la correlación de Pearson. En el caso de variables que no siguen una distribución normal se utilizó el test U de Mann-Whitney siempre que la variable cualitativa tuviera dos niveles. Con más de dos categorías, se contrastó con el test de Kruskal-Wallis. Para los estudios de correlación en este caso se utilizó el test de Spearman.

Análisis multivariante

Para medir la asociación entre psoriasis y criterios de síndrome metabólico o placas de ateroma se realizó un análisis multivariante de regresión logística binaria (método de Wald), obteniendo una estimación ajustada OR y sus intervalos de confianza del 95% (IC). Se utilizaron análisis de regresión lineal para predecir los predictores independientes del GIM.

5.6 APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS DATOS DEL ESTUDIO

Conocer el perfil de riesgo cardiovascular mediante el análisis de la ateromatosis subclínica de los pacientes con psoriasis permitirá establecer medidas preventivas apropiadas en este grupo de pacientes para evitar la progresión de la enfermedad cardiovascular. Además aunque la ecografía de carótidas o estudios funcionales a nivel braquial no son pruebas de rutina en la práctica clínica los resultados de esta tesis doctoral permitirán identificar a aquellos sujetos que se puedan beneficiar de este tipo de estudios. Además los estudios patogénicos como el análisis de citoquinas pro-inflamatorias o los estudios de las clusterinas permitirá conocer las bases fisiopatogénicas de la ateromatosis en los pacientes con psoriasis serán útiles para diseñar nuevas vías terapéuticas

6. RESULTADOS

Características generales de la muestra

En el estudio transversal se incluyeron un total de 202 sujetos, 102 pacientes con psoriasis y 100 controles. La distribución por sexos fue de 50% de mujeres en el grupo control y de un 48% de mujeres en el grupo de pacientes con psoriasis ($p=0,88$). La edad media del grupo de pacientes con psoriasis fue de 43,4 (DE=12,8) y de 42,14 (DE=11,5) siendo estas diferencias no significativas ($p=0,45$). En la tabla siguiente se indican las edades medias de todos los grupos.

	Psoriasis (mujeres)	Psoriasis (varones)	Controles (mujeres)	Controles (varones)
n	49	53	50	50
Sexo (%)	48%	52%	50%	50%
Edad (media años, DE)	41.9 (12,8)	44,8 (12,8)	43,9 (11,6)	40,3 (11,2)

Tabla 1. Distribución de sexos y edades en los grupos de pacientes y controles.

El tiempo de evolución de la psoriasis fue de 15,4 (DE 10,6) años; 15,5 (DE 10,5) para los varones y 15,3 (DE 10,8) para las mujeres ($p=0,89$). El PASI medio máximo fue de 17,5 (DE 10,9), con valores de 16,03 (DE 9,3) para los varones y de 19,2 (DE 12,3) para las mujeres ($p=0,15$). El porcentaje de superficie corporal máxima afecta en los pacientes con psoriasis (BSA) fue de 19,5 (DE 18,3), con un valor medio de 19,8 (DE 18,6) para los varones y de 19,1 (DE 18,1) para las mujeres ($p=0,85$). La correlación entre el PASI y BSA fue elevada ($r=0,68$; $p<0,001$) y de igual forma se observó una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución de la psoriasis y los índices de actividad de la enfermedad (con PASI: $r=0,21$; $p=0,03$ y con BSA: $r=0,24$; $p=0,01$).

El 27,5% de los pacientes con psoriasis presentaban afectación articular (30,2 vs. 24,5%, $p=0,65$, para hombres y mujeres respectivamente). En relación a la afectación ungueal se describió en el 52,9% de los pacientes (56,6 vs. 49%, $p=0,55$ para hombres y mujeres respectivamente). El 64,3% de los pacientes que presentaba artritis psoriásica tenían afectación ungueal. Los pacientes con artritis psoriásica presentaron valores de PASI y BSA superior a los pacientes sin artritis psoriásica con tendencia a la

significación estadística (20,8vs. 16,4 $p=0,08$ y 25,3% vs. 17,5% $p=0,06$ para PASI y BSA respectivamente). Además los pacientes con artropatía tenían un mayor tiempo de evolución de la enfermedad psoriásica cutánea con un tiempo medio de evolución de 21 años en relación a aquellos sin artropatía que tenían una evolución de 13,3 años ($p=0,001$).

El 42,2% de los pacientes con psoriasis tenían antecedentes de psoriasis en la familia (43,4 vs 40,8% $p=0,33$, para hombres y mujeres respectivamente). El 6% de los controles tenían antecedentes de primer grado de psoriasis (42,2% vs. 6%, $p<0,0001$, OR= 11,4 con IC95%=4,5-28,4).

En el grupo de pacientes la distribución de tratamientos que estaban recibiendo para la psoriasis en el momento de la inclusión fue el siguiente: fármacos tópicos (14,7%, fármacos sistémicos clásicos (metotrexate, ciclosporina o acitretino, 39,3%), fototerapia (11,7%), y fármacos biológicos (anti-TNF-alfa, inhibidores de la IL-12/23, 34,3%). En relación a los fármacos para el control de ciertos factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial, la dislipemia o las alteraciones del metabolismo de la glucosa fueron considerados para determinar la presencia o no de síndrome metabólico, de forma que si el paciente estaba tomando uno de estos fármacos se consideraba que cumplía el criterio de síndrome metabólico como se indica en los criterios.

En la tabla 2 y 3 se analiza la frecuencia de consumo de alcohol, tabaco y realización de ejercicio físico en los pacientes y controles así como un subanálisis en función del sexo.

	Psoriasis	Controles	Valor p
Tabaco	40,2%	16%	<0,000
Alcohol	37,3%	15%	<0,000
Sedentarismo	67,6%	70%	0.71

Tabla 2. Distribución de frecuencias de consumo de tabaco, alcohol y actividad física en los dos grupos. Test chi cuadrado.

	Psoriasis (varones)	Controles (varones)	P valor	Psoriasis (mujeres)	Controles (mujeres)	P valor
Tabaco	50,9%	18%	0,000	28,6%	14%	0,076
Alcohol	50,9%	24%	0,005	22,4%	6%	0,019
Sedentarismo	62,3%	64%	0,85	73,5%	76%	0,772

Tabla 3. Distribución de frecuencias de consumo de tabaco, alcohol y actividad física en los dos grupos en función del sexo. Test chi cuadrado.

No se detectaron diferencias significativas en relación al sedentarismo o consumo de alcohol entre el subgrupo de pacientes que presentaba artropatía psoriásica en relación con el resto de los pacientes con psoriasis aunque si se observó una mayor prevalencia de tabaquismo en los pacientes con artritis con tendencia a la significación estadística ($p=0,09$).

Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico

En la tabla 4 se analizan los valores medios de peso, talla e índice de masa corporal en los pacientes con psoriasis y controles en función del sexo.

	Varones		P valor	Mujeres		P valor
	Psoriasis	Controles		Psoriasis	Controles	
Peso (kg)	90,7 (15,1)	80,5 (10,6)	0,000	73,3 (14,9)	63,8 (11,6)	0,001
Talla (cm)	173,5 (8,7)	173,3 (7,3)	0,88	163,9 (6,5)	163,1 (5,9)	0,528
IMC (kg/m ²)	30,2 (5,6)	26,7 (3,1)	0,000	27,4 (5,9)	23,9 (4,1)	0,001

Tabla 4. Valores medios de peso, talla e índice de masa corporal en pacientes y controles según sexo. Test de comparación de medias independientes t de student.

El 18,6% de los pacientes con psoriasis tenían antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz frente al 9% de los controles ($p=0,048$, OR=2,31; IC95%= 1,02-5,39). Esta diferencia fue más marcada en las mujeres con psoriasis en relación al grupo control (24,5% vs 6%, $p=0,01$, OR= 5,08 IC95%=1,3-19,3).

En relación a los criterios de síndrome metabólico siguiendo la ATP-III los pacientes con psoriasis lo presentaron en una frecuencia significativamente superior al grupo control 31,4% vs. 12% ($p=0,01$, OR=3,3; IC95%=1,6-6,9). No hubo diferencias significativas en la prevalencia de SM entre hombres y mujeres con psoriasis (34,5 vs. 28,6%, $p=0,55$). Los

pacientes con síndrome metabólico presentaron un IMC significativamente superior a aquellos sujetos sin síndrome metabólico (32,4 vs 27,2kg/m², p<0,0001).

En la tabla 5 se analizan los porcentajes de prevalencia de síndrome metabólico según el sexo en los dos grupos.

	Varones		P valor/OR IC95%	Mujeres		P valor/OR IC95%
	Psoriasis	Controles		Psoriasis	Controles	
Síndrome metabólico ATP-III (%)	34%	12%	0,008 OR=3,7 (1,3-10,5)	28,6%	12%	0,04 OR=2,9 (1,02-8,4)

Tabla 5. Prevalencia de SM en los pacientes y controles según sexo. Test de chi cuadrado y cálculo de riesgos relativos.

En relación a los parámetros que constituyen el síndrome metabólico según la ATP-III los pacientes varones con psoriasis presentaron valores significativamente superiores de obesidad abdominal (p<0,0001), triglicéridos (p=0,019), tensión arterial diastólica (0,047) y glucemia (p=0,06). Además la mujeres con psoriasis presentaron niveles significativamente superiores de HDL-C en relación a los varones (p=0,031). En la tabla 6 se analizan los criterios ATP-III de síndrome metabólico en pacientes y controles.

	Varones		P valor	Mujeres		P valor
	Psoriasis	Controles		Psoriasis	Controles	
Perímetro abdominal (cm)	107,7 (14,9)	97,06 (8,2)	<0,0001	94,3 (11,8)	84,7 (11,9)	<0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	129,7 (59,4)	119,5 (51,5)	0,35	105,3 (43,3)	101,8 (43,9)	0,69
HDL-C (mg/dl)	49,9 (14,3)	50,2 (10,7)	0,90	57,3 (19,4)	63,5 (19,03)	0,11
Tensión arterial sistólica (mmHg)	139,2 (19,1)	124,4 (10,5)	<0,0001	132,1 (32,9)	114,8 (13,4)	<0,0001
Tensión arterial diastólica (mmHg)	85,3 (12,8)	77,3 (8,5)	<0,0001	80,3 (12,2)	68,6 (10,6)	<0,0001
Glucemia (mg/dl)	95,6 (23,7)	88,6 (17,3)	0,09	84,7 (13,2)	83 (15,8)	0,55

Tabla 6. Valores medios de obesidad abdominal, triglicéridos, HDL-C, tensión arterial sistólica y diastólica y glucemia en los dos grupos de sujetos de estudio según sexo. Test de comparación de medias independientes *t de student*.

En la tabla 7 se analizan el porcentaje de pacientes que cumplían cada uno de los criterios de síndrome metabólico de la ATP-III en función de si pertenecían al grupo de pacientes o controles y estratificado por sexo.

	Varones		P valor	Mujeres		P valor
	Psoriasis	Controles		Psoriasis	Controles	
Perímetro abdominal (>102 o 88cm en mujeres)	62,3%	22%	<0,0001	73,5%	38%	<0,0001
Triglicéridos (>150 mg/dl)	37,7%	28,5%	0,29	22,4%	24%	0,85
HDL-C (<40 o 50 mg/dl en mujeres)	30,2%	22%	0,34	28,6%	18%	0,21
Tensión arterial sistólica (>130mmHg)	73,6%	42%	0,001	53,1%	12%	<0,0001
Tensión arterial diastólica (>85mmHg)	45,3%	24%	0,024	32,7%	6%	0,001
Glucemia (>110mg/dl)	11,3%	10%	0,82	6%	2%	0,31

Tabla 7. Porcentaje de pacientes que cumplían los criterios de síndrome metabólico según sexo. Test de la chi cuadrado.

Se realizó, en los pacientes con psoriasis, un análisis de correlación entre los parámetros de síndrome metabólico y se observó que la obesidad abdominal correlacionaba de forma significativa con el resto de parámetros salvo los niveles de triglicéridos: $r=-0,26$; $p=0,007$ para HDL-C, $r=0,35$; $p<0,0001$ para la tensión arterial sistólica, $r=0,22$; $p=0,02$ para la tensión arterial diastólica, y $r=0,36$; $p<0,0001$ para los niveles de glucemia. Además los triglicéridos se correlacionaron de forma negativa pero estadísticamente significativa con el HDL-C ($r=-0,55$; $p<0,0001$) y positivamente con la tensión arterial diastólica ($r=0,21$; $p=0,027$). También los niveles de HDL-C se correlacionaron negativamente pero de forma estadísticamente significativa con los valores de tensión arterial sistólica y diastólica ($r=-0,30$; $p=0,002$ y $r=0,35$; $p<0,0001$ respectivamente). Igualmente la tensión arterial sistólica y diastólica correlacionaron de forma positiva y estadísticamente significativa ($r=0,68$; $p<0,0001$). El IMC también mostró una correlación significativa con la obesidad abdominal ($r=0,85$; $p<0,0001$), los niveles del HDL-C ($r=-0,27$; $p=0,005$) y la tensión arterial sistólica ($r=0,33$; $p=0,01$).

En el estudio de correlación entre los parámetros que constituyen el síndrome metabólico y los parámetros de actividad de la psoriasis y el tiempo de evolución de la enfermedad se observó una correlación positiva y significativa entre el tiempo de evolución y la obesidad abdominal y la glucemia ($r=0,21;p=0,03$ y $r=0,35;p<0,0001$, respectivamente). El PASI correlacionó de forma negativa pero estadísticamente significativa con los niveles de HDL-C ($r=-0,23;p=0,01$) y el BSA con los niveles de HDL-C ($r=-0,29;p=0,003$), triglicéridos ($r=0,23;p=0,01$) y glucemia ($r=0,31;p=0,001$).

En la tabla siguiente se analizan los valores medios de otros parámetros relacionados con el metabolismo lipídico como el colesterol total, el HDL-C o los índices colesterol total/HDL-C o LDL-C/HDL-C.

	Varones		P valor	Mujeres		P valor
	Psoriasis	Controles		Psoriasis	Controles	
Colesterol total (mg/dl)	198,4 (44,3)	195 (38,9)	0,69	207 (32,1)	182 (44,6)	0,003
LDL- colesterol (mg/dl)	126,2 (43,3)	124,6 (31,1)	0,82	116 (31,6)	105 (34,1)	0,130
Colesterol total/HDL-C	4,2 (1,4)	4,05 (1,2)	0,34	4,3 (5,1)	3,5 (1,4)	0,38
LDL-C/HDL-C	2,7 (1,1)	2,5 (0,9)	0,42	2,5 (3,4)	2,1 (1,1)	0,46

Tabla 8. Valores medios de colesterol total, LDL-C, colesterol total/HDL-C, LDL/HDL. Test de comparación de medias independientes *t de student*.

Resistencia a la insulina y síndrome metabólico

Los pacientes con psoriasis presentaron niveles significativamente superiores de insulina que el grupo control: 13,2 vs. 9,9 $\mu\text{U/ml}$, $p=0,03$. Los pacientes con síndrome metabólico presentaron niveles de insulina significativamente superiores a aquellos no tenían síndrome metabólico: 17,5 vs. 9,9 $\mu\text{U/ml}$, $p=0,002$. En relación al índice de resistencia a la insulina HOMA-IR, los pacientes con psoriasis presentaron valores superiores al grupo control pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas: 5,4 vs 4,3 $\mu\text{U/mg}$ $p=0,17$. Aquellos pacientes con síndrome metabólico si presentaron niveles significativamente superiores del índice HOMA-IR: 8,4 vs. 3,4 $\mu\text{U/mg}$ $p=0,001$. El 60,8% de los pacientes con psoriasis presentaron niveles de insulina superiores a 10 $\mu\text{U/ml}$ en relación al 25% de los controles ($p<0,0001$). El 68,2% de los

pacientes con síndrome metabólico presentó niveles de insulina superior a 10 $\mu\text{U/ml}$ frente al 36% de individuos que no presentaban síndrome metabólico ($p < 0,0001$).

Ateromatosis subclínica

El 25,5% de los pacientes con psoriasis presentó placa de ateroma carotídea uni o bilateral frente al 9% de los controles, dichas diferencias fueron significativas con un valor $p = 0,02$ ($\text{OR} = 3,45$, $\text{IC95\%} = 1,5-7,8$). Aunque la proporción de placas de ateroma fue mayor en los varones con psoriasis que en las mujeres estas diferencias no fueron significativas (30,2 vs 20,4%, $p = 0,25$). El 40,9% de los pacientes con síndrome metabólico presentó placa de ateroma frente al 10,8% sin síndrome metabólico ($p < 0,0001$). La OR para desarrollar una placa de ateroma en aquellos pacientes con síndrome metabólico es de 5,7 ($\text{IC95\%} = 2,6-12,5$). En la tabla 9 se analizan las diferencias en la prevalencia de placa de ateroma en pacientes y controles en función del sexo.

	Varones		P valor/OR IC95%	Mujeres		P valor/OR IC95%
	Psoriasis	Controles		Psoriasis	Controles	
Placa de ateroma (%)	30,2%	4%	0,0001 OR=10,3 (2,2-47,9)	20,4%	14%	0,39 OR=1,5 (0,5-4,5)

Tabla 9. Prevalencia de placa de ateroma en los pacientes y controles según sexo. Test de chi cuadrado y cálculo de riesgos relativos.

Los pacientes con placa de ateroma presentaron niveles significativamente superiores de insulina en relación a aquellos que no presentaron placa de ateroma (15,8 vs 10,7 $\mu\text{U/ml}$, $p = 0,11$). Los pacientes con psoriasis y placa de ateroma también presentaron niveles superiores de índice HOMA-IR aunque no fueron estadísticamente significativos (5,8 vs 5,4 $\mu\text{U/mg}$; $p = 0,36$).

En la tabla 10 se aprecia como los pacientes con psoriasis y placa de ateroma presentaron valores significativamente superiores de obesidad abdominal, presión arterial sistólica y diastólica e inferiores de HDL-C.

	Psoriasis		P valor
	Placa	No placa	
Perímetro abdominal (cm)	106,4(13,4)	99,5 (15,2)	0,043
Triglicéridos (mg/dl)	132,5 (52,1)	113,1 (53,4)	0,11
HDL-C (mg/dl)	47,4 (14,9)	55,5 (17,6)	0,039
Tensión arterial sistólica (mmHg)	148,9 (23,4)	131,3 (18,5)	<0,0001
Tensión arterial diastólica (mmHg)	89,0 (8,1)	80,8 (13,3)	0,004
Glucemia (mg/dl)	97 (33,7)	88,1 (11,9)	0,20

Tabla 10. Valores medios de los parámetros de síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis y placa de ateroma y aquellos sin placa. Test t de student para comparación de medias de muestras independientes.

En relación al grosor íntima-medio carotideo los pacientes con psoriasis presentaron valores significativamente superior a nivel carotideo derecho e izquierdo en relación a los controles, 0,694 vs. 0,615, $p= 0,001$.

En la tabla 11 se detallan los valores medios de GIM derecho e izquierdo en los pacientes con psoriasis y controles.

	Pacientes	Controles	Valor P
GIM derecho	0,692 (0,18)	0,611 (0,16)	0,001
GIM izquierdo	0,695 (0,18)	0,619 (0,15)	0,002

Tabla 11. Valores de GIM en pacientes y controles. T student de comparación de medias independientes.

En la tabla 12 se analizan los valores de GIM derecho e izquierdo en relación con los controles y en función del sexo, mostrando que los pacientes varones pero no las mujeres con psoriasis presentaron un nivel significativamente superior de GIM derecho e izquierdo.

	Hombres		Valor P	Mujeres		Valor P
	Psoriasis	Control		Psoriasis	Control	
GIM derecho	0,731 (0,20)	0,567 (0,18)	<0,0001	0,650 (0,14)	0,656 (0,12)	0,828
GIM izquierdo	0,737 (0,20)	0,594 (0,18)	<0,0001	0,651 (0,14)	0,645 (0,12)	0,840

Tabla 12. Valores de GIM derecho e izquierdo en función del sexo. T student de comparación de medias independientes.

La presencia de placa de ateroma en los pacientes con psoriasis se asoció con un aumento significativo del GIM derecho e izquierdo (0,806 (0,24) vs. 0,653 (0,13) p=0,005 para GIM derecho y 0,780 (0,21) vs. 0,666 (0,16) p=0,017 para el GIM izquierdo. Estas diferencias se mantuvieron significativa cuando se realizó el análisis por sexos.

	Hombres Psoriasis		Valor P	Mujeres Psoriasis		Valor P
	Placa	No placa		Placa	No placa	
GIM derecho	0,848 (0,28)	0,681(0,13)	0,037	0,740(0,17)	0,627 (0,12)	0,026
GIM izquierdo	0,812(0,23)	0,705(0,18)	<0,08	0,730(0,17)	0,630(0,12)	0,047

Tabla 13. Análisis del GIM derecho e izquierdo en pacientes con psoriasis con y sin placa en función del sexo. T de student para muestras independientes.

Los pacientes con psoriasis y síndrome metabólico presentaron una prevalencia de placa de ateroma significativamente superior a aquellos sujetos con psoriasis que no tenían síndrome metabólico (50% vs 14,3% p<0,0001 para varones y mujeres). La OR de presencia de placa de ateroma para los pacientes con psoriasis y síndrome metabólico es de 6 con IC95% de 2,2 a 15,7. En relación por sexos, los varones presentaron una prevalencia significativamente superior(55,6% vs. 17,1% p=0,004 con una OR de 6,04 con IC95% de 1,68-21,61) y para mujeres también (42,9% vs 11,4% p=0,014 con una OR de 5,81 con un IC95% de 1,31-21,6).Sin embargo en el análisis

global de la relación del GIM derecho e izquierdo en relación con la presencia de síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis no mostró diferencias significativas (0,711 (0,17) vs. 0,684 (0,18) $p=0,48$ para el GIM derecho en sujetos con SM y sin él respectivamente y 0,716 (0,20) vs. 0,686 (0,17) $p=0,43$ para el GIM izquierdo). Cuando se realizó este análisis por sexos si mostró diferencias significativas en el caso de las mujeres pero no en los varones.

En relación a la correlación del GIM con los niveles de insulina o índice HOMA no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($r=0,07$; $p=0,34$ para la correlación de insulina con GIM derecho y $r=0,095$; $p=0,19$ para GIM izquierdo).

Se analizó la relación entre distintas variables mediante el test de correlación de Pearson que mostró una relación positiva y significativa entre el GIM derecho y izquierdo ($r=0,912$, $p<0,0001$) y además entre estos valores y la edad del paciente y el IMC. No se observó una relación significativa entre el GIM y el PASI o el BSA en los pacientes con psoriasis. Sin embargo si se observó que aquellos pacientes con una mayor evolución de la enfermedad presentaron un GIM superior.

	GIM derecho	GIM izquierdo
Edad	$r=0,69$ $p<0,0001$	$r=0,72$ $p<0,0001$
IMC	$r=0,34$ $p<0,0001$	$r=0,43$ $p<0,0001$
Evolución de la psoriasis	$r=0,16$ $p=0,10$	$r=0,23$ $p=0,019$
PASI	$r=0,14$ $p=0,41$	$r=0,11$ $p=0,25$

Tabla 14. Análisis de correlación de Pearson del GIM derecho e izquierdo con las variables edad, IMC, tiempo de evolución de la psoriasis y PASI.

Además se realizó un análisis de correlación entre los valores de GIM derecho e izquierdo y aquellos parámetros que forman parte del síndrome metabólico, mostrando una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los valores

del GIM y la obesidad abdominal y presión arterial sistólica y diastólica, tal como que queda resumido en la siguiente tabla.

	Psoriasis	
	GIM derecho (mm)	GIM izquierdo (mm)
Perímetro abdominal (cm)	r=0,38 p<0,0001	r=0,43 p<0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	r=0,04 p=0,66	r=-0,01 p=0,92
HDL-C (mg/dl)	r=-0,05 p=0,59	r=-0,05 p=0,56
Tensión arterial sistólica (mmHg)	r=0,43 p<0,0001	r=0,42 p<0,0001
Tensión arterial diastólica (mmHg)	r=0,16 p=0,09	r=0,15 p=0,12
Glucemia (mg/dl)	r=0,10 p=0,27	r=0,12 p=0,21

Tabla 15. Análisis de correlación de Pearson del GIM derecho e izquierdo con las variables cuantitativas continuas del síndrome metabólico (perímetro abdominal, triglicéridos, HDL-C, tensión arterial sistólica, diastólica y glucemia)

Parámetros de inflamación aguda

Los pacientes con psoriasis presentaron valores significativamente superiores de VSG, fibrinógeno y dímero D en relación al grupo control, sin embargo no se observaron diferencias significativas en los valores de PCR en los dos grupos.

	Pacientes	Controles	Valor P
PCR mg/dl	0,69 (1,2)	0,58 (1,3)	0,57
VSG mm/h	15,25 (17,9)	9,97 (7,1)	0,008
Fibrinógeno mg/dl	370,48 (101,05)	287,04 (79,1)	<0,0001
Dímero D ng/ml	180,19 (187,91)	96,84 (35,67)	<0,0001

Tabla 16. Análisis de los valores medios de PCR, VSG, fibrinógeno y dímero D en los pacientes con psoriasis y grupo control. T student de comparación de medias independientes.

En la tabla 17 se analizaron las diferencias por sexos de los parámetros de inflamación aguda, manteniéndose las diferencias significativas en el caso de los varones para el fibrinógeno y el dímero D y en las mujeres para VSG, fibrinógeno y dímero D.

	Hombres		Valor P	Mujeres		Valor P
	Psoriasis	Control		Psoriasis	Control	
PCR mg/dl	0,38(0,44)	0,22(0,44)	0,09	1,02 (1,74)	0,90 (1,73)	0,73
VSG mm/h	6,91 (3,1)	7,57 (4,2)	0,39	23,93 (22,4)	12,19 (8,4)	0,001
Fibrinógeno mg/dl	338,46 (61,2)	270,38 (78,3)	<0,0001	405,03 (122,9)	305,21 (76,9)	<0,0001
Dímero D ng/ml	134,20 (83,2)	92,15 (32,8)	0,006	232,95 (252,3)	102,01 (38,4)	0,005

Tabla 17. Análisis de los valores medios de PCR, VSG, fibrinógeno y dímero D en los pacientes con psoriasis y grupo control en relación al sexo. T student de comparación de medias independientes.

Se analizaron los niveles de reactantes de fase aguda en los pacientes con psoriasis en relación a la presencia o no de síndrome metabólico y de placa de ateroma. Se observaron diferencias significativas en los valores de PCR, fibrinógeno y dímero D en los pacientes que presentaron síndrome metabólico, sin embargo aunque los valores de estos reactantes de fase aguda fueron algo mayores en el grupo de pacientes con psoriasis y placas de ateroma, estas diferencias no fueron significativas.

	Psoriasis		Valor P	Psoriasis		Valor P
	Síndrome Metabólico	No Síndrome Metabólico		Placa Si	Placa No	
PCR mg/dl	1,30 (2,08)	0,41 (0,48)	0,026	1,10 (2,15)	0,55 (0,79)	0,22
VSG mm/h	21,54 (25,1)	12,42 (12,85)	0,063	18,96 (26,3)	14,01 (14,1)	0,37
Fibrinógeno mg/dl	401,30 (116,1)	351,62 (86,14)	0,033	383,0 (102,06)	364,6 (101,01)	0,45
Dímero D ng/ml	277,0 (266,8)	123,38 (80,18)	0,007	238,62 (56,34)	151,58 (16,85)	0,15

Tabla 18. Análisis de los valores medios de PCR, VSG, fibrinógeno y dímero D en los pacientes con psoriasis y en función de la presencia de síndrome metabólico y de placa de ateroma. T student de comparación de medias independientes.

Se realizó un análisis de correlación de Pearson que mostró una correlación positiva y significativa en los pacientes con psoriasis entre los reactantes de fase agudo y algunos parámetros de actividad de la enfermedad como se puede apreciar en la tabla 19. Además se observó una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los niveles de insulina y de PCR ($r=0,45$; $p<0,001$)

	PCR	VSG	Fibrinógeno	Dímero D
Edad	r=0,28 p=0,004	r=0,29 p=0,003	r=0,29 p=0,007	r=0,25 p=0,031
PASI	r=0,34 p=0,01	r=0,31 p=0,02	r=0,36 p=0,01	r=0,43 p<0,0001
BSA	r=0,44 p=0,001	r=0,33 p=0,01	r=0,26 p=0,022	r=0,40 p=0,001
Evolución de la psoriasis	r=0,05 p=0,60	r=0,06 p=0,50	r=0,12 p=0,26	r=0,01 p=0,90

Tabla 19. Análisis de correlación de Pearson de los reactantes de fase aguda (PCR, VSG, fibrinógeno y dímero D) con las variables edad, tiempo de evolución de la psoriasis, BSA y PASI.

Los estudios de correlación de Pearson entre los reactantes de fase aguda y los parámetros de síndrome metabólico no mostraron resultados estadísticamente significativos salvo la obesidad con el fibrinógeno ($r=0,24;p=0,03$), los niveles de triglicéridos con el dímero D ($r=0,23;p=0,04$), HDL-C con PRC y dímero D ($r=-0,26;p=0,007$ y $r=-0,35$ y $p=0,002$ respectivamente) y la tensión arterial sistólica con el dímero D ($r=0,28;p=0,015$). Tampoco se observó una correlación significativa entre los reactantes de fase aguda y el grosor íntima medio derecho e izquierdo en los pacientes con psoriasis.

Homocisteína y ácido fólico

Los pacientes con psoriasis presentaron niveles significativamente superiores de homocisteína en relación al grupo control (15,24 vs. 10,74 $\mu\text{mol/l}$; $p=0,002$) sin diferencias significativas en relación con los niveles de ácido fólico (11,1 vs 10,3 ng/ml $p=0,35$). Sin embargo cuando se analizaron los niveles de homocisteína en los pacientes con psoriasis en función de la presencia o no de síndrome metabólico no se detectaron diferencias significativas (15,27 vs. 15,22 $\mu\text{mol/l}$; $p=0,98$) ni tampoco para la presencia de placa de ateroma (15,05 vs 15,33 $\mu\text{mol/l}$ $p=0,90$). Tampoco se observó una correlación significativa entre el GIM derecho o izquierdo con los niveles de homocisteína.

Artropatía psoriásica

Los pacientes con artropatía psoriásica (n=28) presentaron una edad significativamente superior a los pacientes sin afectación articular (49,2 vs 41,2 años; $p=0,004$) con un IMC también superior (31,2 vs 28,01 kg/m^2 ; $p=0,014$). En relación a otros factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, alcoholismo y sedentarismo no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en relación con aquellos sujetos con psoriasis sin artropatía. Al analizar los parámetros de actividad y el tiempo de evolución, se observó que los pacientes con artropatía presentaron un mayor tiempo de evolución de forma estadísticamente significativa (21 vs 13,3 años; $p=0,001$), con una tendencia a la significación estadística tanto en los valores de PASI (20,8 vs 16,4; $p=0,08$) como de BSA (25,3 vs 17,5; $p=0,06$).

La prevalencia de síndrome metabólico fue superior en los pacientes con artritis psoriásica en relación a los pacientes con psoriasis sin afectación articular (46,4% vs. 25,7% $p=0,04$, OR=2,5; IC95%=1,01-6,21). En la tabla 20 se analizan los valores medios de los componentes de síndrome metabólico en los pacientes con artropatía psoriásica en relación al grupo de psoriasis sin artropatía.

	Psoriasis		P valor
	Artropatía	No artropatía	
Perímetro abdominal (cm)	106,1(14,4)	99,5 (14,9)	0,047
Triglicéridos (mg/dl)	130,2 (48,8)	113,4 (54,7)	0,15
HDL-C (mg/dl)	52,1(12,5)	54(18,8)	0,61
Tensión arterial sistólica (mmHg)	148,8 (24,1)	130,8 (17,3)	0,001
Tensión arterial diastólica (mmHg)	88,4 (8,9)	80,8 (13,3)	0,006
Glucemia (mg/dl)	97,03 (33,6)	87,9 (11,8)	0,16

Tabla 20. Valores medios de los parámetros de síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis con y sin artropatía psoriásica. Test *t de student* para comparación de medias de muestras independientes.

El análisis de la prevalencia de ateromatosis carotídea, determinado mediante placa de ateroma no mostró diferencias significativas entre los sujetos con artropatía psoriásica en relación con aquellos sin afectación articular (32,1 vs 23%; $p=0,34$, OR=1,58 con IC95%=0,6-4,1). Sin embargo los valores medios de GIM carotídeo fueron superiores en el grupo de pacientes con artropatía psoriásica siendo estadísticamente significativo

en el caso del grosor íntima media izquierdo (0,767 vs. 0,668 mm $p=0,015$ para el GIM izquierdo y 0,737 vs. 0,675 mm $p=0,12$ para el GIM derecho).

No se observaron diferencias significativa en los parámetros de fase aguda ni la insulina entre los grupos de psoriasis con y sin artropatía.

Estudios multivariantes

El modelo de regresión logística binaria para la presencia de síndrome metabólico mostró que la presencia de psoriasis se considera un factor de riesgo de presencia de síndrome metabólico tras ajustar por las variables que aparecen en la tabla 21.

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P valor</i>
Psoriasis	4,9	1,05-22,8	0,04
IMC	1,15	0,98-1,35	0,08
Sexo	1,77	0,57-5,50	0,32
Edad	1,02	0,97-1,08	0,34
Tabaco	1,73	0,52-5,78	0,37
Alcohol	0,55	0,15-2,00	0,37
Sedentarismo	0,59	0,18-1,93	0,38
PASI	0,98	0,93-1,04	0,59
Artritis	1,06	0,25-4,47	0,93

Tabla 21. Modelo de regresión logística binaria para la presencia de síndrome metabólico.

El análisis de regresión logística binaria para la presencia de placa de ateroma mostró que la psoriasis se comportó como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de placa de ateroma tras ajustar por todas las variables incluidas en la tabla 22.

<i>Variable</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>P valor</i>
Psoriasis	7,05	2,1-22,7	0,001
IMC	0,89	0,80-1,19	0,34
Sexo	0,78	0,30-2,0	0,62
Edad	1,14	1,08-1,20	0,0001
Tabaco	0,81	0,31-2,0	0,67
Alcohol	0,76	0,24-2,3	0,63
Sedentarismo	0,81	0,29-2,2	0,69
Artritis	2,9	0,34-24,9	0,32

Tabla 22. Modelo de regresión logística binaria para la presencia de placa de ateroma.

Análisis de citoquinas

Para el análisis de citoquinas se incluyeron de forma consecutiva a 21 pacientes (12 mujeres y 9 varones) con psoriasis grave y a 11 controles sanos (6 mujeres y 5 varones). La edad media en el grupo de pacientes fue de 43.7 años (DE 15) y de 53.9 (DE 14) años para el grupo control ($p=0,06$). No se observaron diferencias significativas en función del sexo en ninguno de los dos grupos de sujetos. El tiempo medio de duración de la enfermedad fue de 7.34 años. El PASI y BSA medio en el momento del estudio fue de 17.2 y 14.3. 12 pacientes estaban recibiendo tratamiento en el momento del estudio, 10 con metotrexate y 2 con acitretino. Ninguno de los pacientes incluido estaba en tratamiento biológico. No se encontraron diferencias significativas en las variables descritas en función de los pacientes estaban o no tratados. En la tabla siguiente se indican los valores medios de los parámetros incluidos en el diagnóstico de síndrome metabólico. No se observaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros de estudio al comparar los sujetos en función de si tenían o no tratamiento sistémico para la psoriasis.

	Psoriasis	
	Media	DE
Perímetro abdominal (cm)	103,6 (hombres)	7,45
	96,08 (mujeres)	13,2
Triglicéridos (mg/dl)	144,4	98,7
HDL-C (mg/dl)	43,2 (hombres)	9
	47,6 (mujeres)	16
Tensión arterial sistólica (mmHg)	131,4	17,96
Tensión arterial diastólica (mmHg)	81,3	7,7
Glucemia (mg/dl)	82,2	19,4

Tabla 23. Análisis descriptivo de los valores medios de los parámetros de síndrome metabólico incluidos en la ATP-III en el grupo de psoriasis

La prevalencia de síndrome metabólico para este grupo de pacientes con psoriasis fue del 47,6% (5 hombres y 5 mujeres, $p=0,66$, test de Fisher). Siete pacientes, tres mujeres y cuatro varones ($p=0,39$ en el test de Fisher) presentaron placa de ateroma carotídea (33,3%). El valor medio del GIM para este grupo de pacientes fue de 0,74 (0,21) mm ($0,78 \pm 0,28$ mm vs. $0,72 \pm 0,15$ mm, $P = 0,97$ para hombres y mujeres respectivamente). Los pacientes con placa de ateroma presentaron mayor grosor íntima media que aquellos sin placa de ateroma cuando la medición se realizó en un lugar diferente a donde se encontraba la placa ($0,97 \pm 0,17$ mm vs. $0,63 \pm 0,11$ mm, $P = 0,0008$ para pacientes con y sin placa de ateroma). En este subgrupo de pacientes si se observó una correlación positiva y significativa entre el GIM y el PASI mediante la correlación de Spearman ($r=0,80$; $p<0,0001$).

En el análisis de citoquina se consideraron un total de 10 citoquinas mediante un análisis multiplex (IL-1beta, IL2, IL4, IL5, IL6, IL10, IL12, IL13, INF-gamma y TNF-alfa). Los límites de detección para cada una de las citoquinas fueron 0,1; 0,64; 0,17; 0,88; 0,29; 0,17; 0,37; 0,19; 0,35; and 0,2pg/ml.

En la tabla 24 se analizan los niveles plasmáticos de citoquinas en los pacientes con psoriasis en función de si estaban o no tratados en relación con los sujetos controles.

No se observaron diferencias significativas en ninguno de las citoquinas entre los tres grupos mediante el test de Kruskal-Wallis.

Citoquina (pg/ml)	Pacientes no tratados	Pacientes tratados	Controles	Valor p
IL-1 beta	0,15 ± 0,11	0,29 ± 0,32	0,11 ± 0,05	0,08
IL-2	2,64 ± 5,24	10,27 ± 15,54	1,05 ± 1,48	0,45
IL-4	0,23 ± 0,14	0,25 ± 0,16	0,22 ± 0,06	0,99
IL-5	1,00 ± 0,13	3,1 ± 7,2	3.32 ± 5.51	0,19
IL-6	13,65 ± 26,55	5,21 ± 8,33	1,01 ± 0,04	0,99
IL-10	1,64 ± 1,73	4,34 ± 6,35	0,76 ± 0,51	0,60
IL-12	0,67 ± 0,52	1,11 ± 1,04	0,59 ± 0,015	0,28
IL-13	0,30 ± 0,31	1,53 ± 2,66	0,19 ± 0,02	0,13
INF-gamma	0,36 ± 0,51	1,41 ± 2,1	0,25 ± 0,17	0,12
TNF-alfa	0,19 ± 0,18	0,5 ± 0,71	0,15 ± 0,15	0,18

Tabla 24. Media y desviación estándar de los valores medios de citoquinas en los pacientes (tratados y no tratados) y el grupo control. Se utilizó el test Kruskal Wallis para comparar medias.

En la tabla 25 se comparan los valores medios de todas las citoquinas en los pacientes con placa de ateroma en relación con aquellos que no la presentaban y se observaron diferencias significativas en la concentración de citoquinas en la mayoría de las mismas. Sin embargo cuando se compararon los valores de citoquinas en función de la presencia de síndrome metabólico no se detectaron diferencias significativas.

Citoquina (pg/ml)	Pacientes con placa de ateroma	Pacientes sin placa de ateroma	Valor p
IL-1 beta	0,43 ± 0,4	0,13 ± 0,10	0,0015
IL-2	19,44 ± 16,1	0,78 ± 0,67	0,0039
IL-4	0,33 ± 0,23	0,20 ± 0,05	0,5238
IL-5	1,00 ± 0,20	2,80 ± 6,64	0,3769
IL-6	9,25 ± 9,25	8,63 ± 21,87	0,05
IL-10	7,44 ± 6,97	1,06 ± 1,34	0,0007
IL-12	1,70 ± 1,20	0,54 ± 0,15	0,0382
IL-13	2,61 ± 3,14	0,20 ± 0,02	0,0145
INF-gamma	2,50 ± 2,25	0,19 ± 0,02	<0.0001
TNF-alfa	0,43 ± 0,38	0,16 ± 0,16	0,0320

Tabla 25. Media y desviación estándar de los valores medios de citoquinas en los pacientes (con y sin placa de ateroma). Se utilizó el test Kruskal Wallis para comparar medias.

Se realizó una análisis de correlación de Spearman que mostró una correlación positiva y significativa entre el PASI y las siguientes citoquinas (pg/ml): IL2 ($r=0,64$; $p=0,0014$), IL-10 ($r=0,51$; $p=0,018$), IL13 ($r=0,51$; $p=0,017$), INF-gamma ($r=0,43$; $p=0,049$), IL4 ($r=0,47$; $p=0,028$).

Análisis de los niveles de clusterina (apolipoproteína J) y del factor inhibidor de la migración del macrófago.

En este mismo grupo de sujetos y controles se realizó una análisis de la clusterina mediante ELISA ($\mu\text{g/ml}$) y mostró una disminución significativa en pacientes con psoriasis con respecto a los controles ($81,39 \pm 27,30$; $n = 21$; vs. $117 \pm 21,6$, $n = 11$; $p = 0,0017$). La disminución significativa de la clusterina se mantenía cuando se comparaban los valores con el grupo control en función de si existía o no síndrome metabólico o ateromatosis carotídea. No obstante, no se observaron diferencias significativas en los niveles de clusterina entre pacientes con síndrome metabólico ($n = 10$) versus sin síndrome metabólico ($n = 11$) ($85,45 \pm 24,39$ versus $80,43 \pm 30,88$; $p = 0,7513$, pacientes con SM y no-SM, respectivamente). Resultados similares se observaron entre pacientes con placa de ateroma (AtP (+) ($n = 7$)) respecto a pacientes

sin placa de ateroma AtP (AtP [-] (n = 14)) ($85,03 \pm 26,1$ versus $79,58 \pm 28,66$; $p = 0,6277$, para AtP [+] y AtP [-], respectivamente). Cuando se analizaron los pacientes con tratamiento (T) (n = 12) versus pacientes sin tratamiento (NT (n = 9)), tampoco se observaron diferencias significativas ($85,84 \pm 28,48$ versus $75,47 \pm 26,05$; $p = 0,4138$, para T y NT, respectivamente).

En relación al estudio del perfil lipídico en estos pacientes por su relación con la clusterina no había diferencias significativas en la concentración de TG ni de C-HDL entre controles y pacientes ($144,4 \pm 98,7$ vs. $123,7 \pm 7,04$; $p = 0,7908$; y $45,8 \pm 13,5$; versus $54 \pm 4,3$; $p = 0,1235$; para TG (mg/dl) y C-HDL (mg/dl), respectivamente). Sin embargo si se observó una disminución significativa de los valores de HDL-C en los pacientes con síndrome metabólico ($37,5 \pm 10,88$ vs. $53,27 \pm 11,23$ mg/dl, $p=0,001$ para pacientes con y sin síndrome metabólico respectivamente) y con placa de ateroma ($39,14 \pm 10,8$ vs. $49,07 \pm 13,7$ mg/dl, $p=0,004$ para pacientes con y sin placa de ateroma respectivamente)

No se observaron correlaciones significativas entre los niveles plasmáticos de clusterina y diversos parámetros clínicos analizados (edad, glucemia, PASI, BSA, C-HDL o TG).

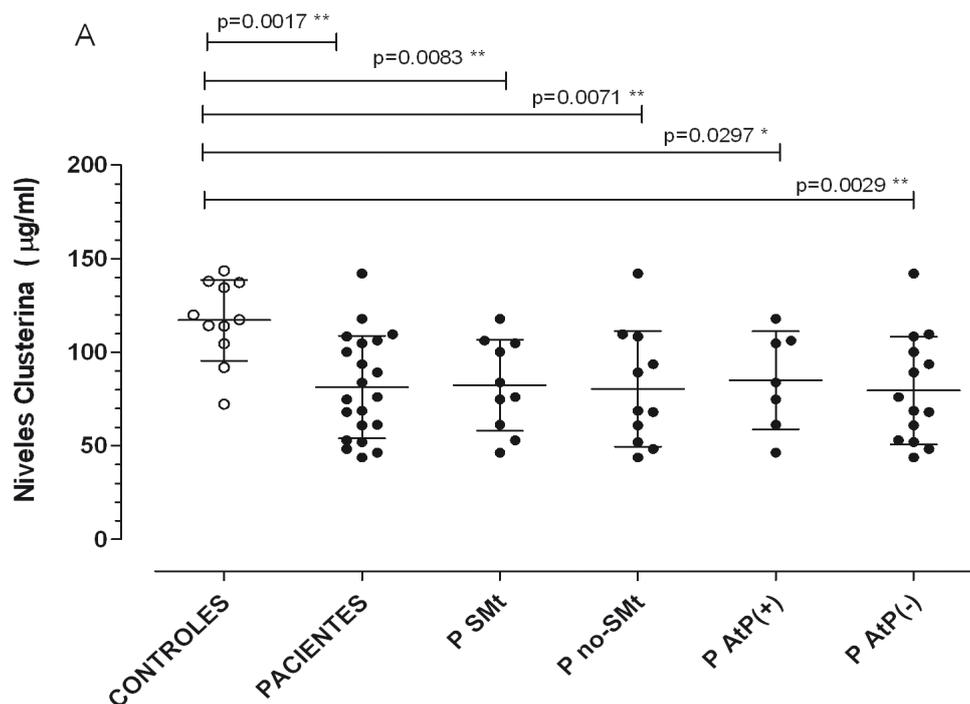


Figura A. Muestra las concentraciones medias de los valores de clusterina en todos los grupos de estudio.

En relación a la medición de factor inhibitorio de la migración del macrófago se observó que la concentración plasmática (ng/ml) de MIF estaba aumentada en los pacientes con psoriasis (n=20; por exclusión del resultado fuera de rango correspondiente a un paciente) respecto a los controles (n = 11); sin embargo no se observaban diferencias significativas ($42,19 \pm 22,39$ versus $34,21 \pm 9,654$; $p = 0,1710$). No obstante, se observó un aumento significativo de la concentración plasmática de MIF respecto a los controles en los pacientes que presentaban placa de ateroma ($57,30 \pm 32,11$; $p = 0,0394$) y casi significativo ($p \leq 0,1$) en los pacientes que presentaban síndrome metabólico ($53,22 \pm 29,02$; $p = 0,0575$).

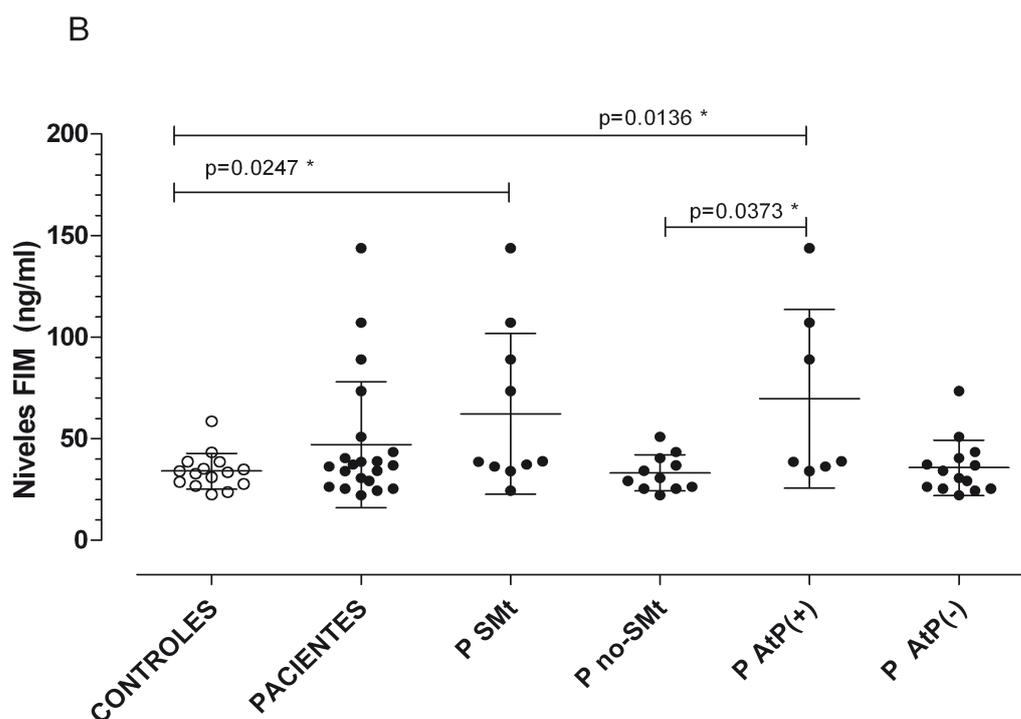


Figura B. Análisis de los factores de MIF en los diferentes grupos de estudio.

Estudio piloto de disfunción endotelial

Para el estudio de la disfunción endotelial en la arteria braquial se consideraron 16 pacientes con psoriasis y 16 controles sanos. La distribución por sexos en ambos grupos fue del 50% y la edad media en el grupo control fue de $50,2 \pm 9$ años y de $47,6 \pm 10$ en el grupo de pacientes con psoriasis sin diferencias significativas ($p > 0,05$). El tiempo medio de duración de la enfermedad fue de 8.4 años. El PASI y BSA medio en el momento del estudio fue de 15.2 y 16.3 respectivamente. Al ser un estudio trasversal

los pacientes estaban recibiendo tratamiento en el momento del estudio. El 18,7% de los controles presentaron criterios de la ATP-III para el diagnóstico de síndrome metabólico en relación con el 37,5% de los pacientes. La prevalencia de placa de ateroma en el grupo de sujetos con psoriasis fue del 18,7% y ninguno de los controles la presentó. En la tabla 26 se analizan los valores medios de GIM derecha e izquierda en los pacientes y controles así como los valores medios del diámetro de la arteria braquial basal y tras desinsuflar el manguito de presión con el objeto de ocluir el flujo esperando un minuto para tomar la medida. Se puede observar en el caso de los controles un incremento positivo del diámetro de la arteria braquial, lo que no ocurría en los pacientes con psoriasis, alterando de una disfunción endotelial.

	Pacientes	Controles
GIM derecho (mm)	0,753	0,511
GIM izquierdo (mm)	0,746	0,532
Diámetro arteria braquial basal (mm)	3,41	3,13
Diámetro arteria braquial post-insuflación (mm)	3,3	3,25
Incremento del diámetro braquial (mm)	-0,11	0,12

Tabla 26. Análisis de los valores medios de GIM carotideo derecho e izquierdo y los diámetros de la arteria braquial antes y después de insuflar el tensiómetro para analizar la disfunción endotelial.

Análisis piloto de la modificación del GIM en pacientes con psoriasis tras el tratamiento con atorvastatina.

Para el estudio piloto del efecto de la atorvastatina 40 mg sobre el GIM en los pacientes con psoriasis se seleccionaron a 10 pacientes con psoriasis y dislipemia y tras consensuarlo con su médico de familia se inició el tratamiento realizándose un control analítico y con ecografía Doppler de carótidas antes de empezar el tratamiento y a los 9 meses del mismo. La edad media de los sujetos incluidos en este ensayo fue de 53,2 años y con una distribución por sexos (60% varones vs. 40% mujeres). Los valores medios de PASI y BSA fueron de 13,2 y 11,5% respectivamente y la duración media de la enfermedad de 14,3 años. Los pacientes estaban recibiendo tratamiento para su psoriasis siguiendo la práctica clínica habitual y no se produjo modificación del

tratamiento durante el periodo de estudio. En la tabla siguiente se incluyen los valores medios más relevantes antes y después de realizar el tratamiento con atorvastatina 40 mg durante 9 meses. Uno de los resultados más relevantes es la reducción del GIM derecho en 0,08 mm y del izquierdo en 0,07 mm como se puede observar en la tabla.

	Antes del tratamiento	Tras el tratamiento	Reducción
Colesterol total mg/dl	251,7	187,3	61,7
HDL Colesterol mg/dl	40,2	45,3	-5,1
Triglicéridos mg/dl	163,1	153,2	9,6
GIM derecho (mm)	0,79	0,71	0,08
GIM izquierdo (mm)	0,85	0,78	0,07

Tabla 27. Análisis de los valores medios de los parámetros analíticos: colesterol total, HDL colesterol, Triglicéridos y ecográficos grosor íntima media derecha e izquierda en los pacientes con psoriasis antes y después de iniciar el tratamiento con atorvastatina 40 mg.

7. DISCUSIÓN

La muestra con la que se ha trabajado en este estudio es amplia y la media de edades está bien ajustada en cuanto a pacientes y controles. Al igual que la distribución por sexos.

Se observó una correlación positiva entre el tiempo de evolución de la enfermedad y los índices de actividad de la misma.

Se observa una asociación familiar.

La artropatía se presentó más frecuentemente en pacientes con más evolución de la psoriasis e índices de severidad mayores (PASI).

Se observó una mayor prevalencia de tabaquismo y consumo de alcohol en los pacientes con psoriasis respecto al grupo control.

En cuanto a los parámetros del síndrome metabólico los pacientes con psoriasis presentaron valores superiores de obesidad abdominal, triglicéridos, tensión arterial sistólica y glucemia.

Los pacientes con psoriasis y síndrome metabólico presentaron mayores índices de resistencia a la insulina.

Observamos niveles más altos de GIM en pacientes con psoriasis que en los controles y tanto este como la placa de ateroma se correlacionaron positivamente con los parámetros del síndrome metabólico

En nuestros pacientes el GIM se redujo tras el tratamiento con atorvastatina.

PSORIASIS, SÍNDROME METABÓLICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Muchos estudios sugieren una asociación clara de la enfermedad con el síndrome metabólico lo que llevó a algunos autores a sugerir la conveniencia del *screening* de los factores de riesgo cardiovasculares en los pacientes con psoriasis. (E. Carbo Amoroso. 2010).

Algunos estudios indican que la psoriasis puede actuar como un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular aun después de haber corregido los componentes del síndrome metabólico.(Gelfand JM. 2006; Bruchli YB. 2009).La psoriasis y el Lupus ya se encuentran incluidos como factores de riesgo cardiovasculares independientes en la última revisión de la Guía Europea para la prevención de la enfermedad cardiovascular propuesta por la European Society of Cardiology y la European Atherosclerosis Society (Perk J 2012).

La importancia del síndrome metabólico es que puede conferir un riesgo cardiovascular más alto que el componente individual. Nosotros encontramos una prevalencia más alta de SM en pacientes con psoriasis que en sus respectivos grupos control. Pocos estudios han analizado la prevalencia de SM no basados en bases de datos médicos computarizados.

Los estudios han reportado un riesgo mayor para desarrollar enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico en pacientes con psoriasis si lo comparamos con la población general. (Mallbris L. 2004; Sommer DM .2006)

Los pacientes con psoriasis tienen un aumento en la prevalencia del síndrome metabólico (SM) (Langan SM. 2012). Esto se produce por un aumento de los factores de riesgo cardiovascular (Gisondi P. 2007). (JC Carrascosa y S. Arias. 2009).En este trabajo hemos encontrado un aumento en varones de los parámetros que constituyen el síndrome metabólico, como la obesidad abdominal , los triglicéridos ,la tensión arterial diastólica y la glucemia. Las mujeres presentaron niveles más altos de c-HDL.

Con respecto a la hipertensión arterial los datos en la literatura son dispares unos apoyan esta asociación y otros no. Hay un estudio con 581 pacientes que relaciona la psoriasis grave en pacientes que estaban hospitalizados con la cifras elevadas de tensión arterial. (Sommer DM.2006).

Como hemos dicho en nuestro estudio fueron los pacientes varones lo que presentaron un aumento de la tensión arterial diastólica.

Con respecto a la dislipemia se ha publicado una clara relación entre esta y la psoriasis indicando incluso algunos autores que la dislipemia puede preceder a la psoriasis (Mallbris L 2006).

En nuestro estudio fueron los varones con psoriasis los que presentaron niveles más altos de triglicéridos que los controles .

Las mujeres con psoriasis presentaron niveles más altos de c-HDL que los varones.

El cuanto al índice de masa corporal y la obesidad abdominal existen diferencias significativas respecto al índice de masa corporal (IMC) entre los pacientes con psoriasis y la población en general. La obesidad es un elemento importante en el síndrome metabólico, últimamente se ha planteado como factor de riesgo independiente en el desarrollo de la psoriasis (Azfar RS. 2008; Naldi. 2005).

Algunos autores consideran que la psoriasis evoluciona peor en los pacientes con más IMC (Neiman NL2006)(Murray ML 2009).

En nuestro estudio no hubo diferencias significativas en el IMC pero si en la obesidad abdominal, sobre todo en los varones.

También encontramos una correlación positiva y significativa entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la obesidad y la glucemia. Este hallazgo ya se presentó en el estudio de Carrascosa y Arias de 2009.

Con respecto a los niveles de glucemia ,los niveles más altos respecto al grupo control los presentaron los varones. Aunque en porcentajes también fue significativo el mayor número de pacientes que en ambos sexos presentaron mayores índices de glucemia respecto del grupo control. Esto coincide con la literatura al respecto de la asociación entre psoriasis y diabetes tipo 2 , como se publica en diferentes estudios epidemiológicos (Sommer DM 2006;Brauchli YB 2009 ; Neiman AL 2006; Shapiro J 2007;Cohen AD2008).

Los resultados de dos grandes estudios europeos de pacientes con psoriasis demostraron un aumento de la prevalencia de diabetes comparados con el grupo control y sugirieron que las mujeres podían ser las que con más probabilidad podían presentar diabetes con respecto a los hombres.(Henseler T 1995; Lindegard B 1986).

En nuestro estudio además se observó una correlación entre los parámetros de síndrome metabólico entre sí excepto los niveles de triglicéridos.

Los pacientes con psoriasis presentaron niveles superiores de insulina en relación con los controles y los que tenían síndrome metabólico presentaron niveles superiores a los que no. Aunque no presentaron diferencias estadísticamente significativas en lo referente al índice de resistencia a la insulina. Sin embargo los pacientes afectados además por síndrome metabólico si presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al índice de resistencia a la insulina.

A diferencia de estudios como el de Boehnck et al de 39 pacientes con psoriasis donde encuentran una asociación débil entre el área y el índice de severidad de la psoriasis y la secreción de insulina.

PSORIASIS Y ATEROMATOSIS SUBCLINICA

Encontramos que un 25% de los pacientes con psoriasis presentó placa de ateroma carotídea frente a un 9% de los controles, esta diferencia fue significativa .

El 40,9% de los pacientes con síndrome metabólico presentó placas de ateroma respecto al 10,8% del grupo control.

Con respecto a este hallazgo Shapiro et al en un estudio amplio de 46,095 pacientes y 1,579 controles en 2007 concluye que existe una correlación positiva entre los pacientes con psoriasis y el desarrollo de arterioesclerosis.

Sin embargo en 2013 se publica el estudio Rotterdam con 9,023 pacientes y 8009 controles acerca de los eventos cardiovasculares en pacientes con psoriasis, ellos concluyen que la psoriasis no se asocia a arterioesclerosis y eventos cardiovasculares.

El estudio de Rotterdam es un estudio prospectivo de base poblacional con más de 10 años de seguimiento, que mostró un riesgo similar para eventos cardiovasculares entre los sujetos con psoriasis comparados con los que no la tenían. No tenían según este estudio un riesgo más alto de arterioesclerosis subclínica que la población de referencia y que por tanto la psoriasis por sí misma no es un factor de riesgo independiente para estos eventos.

Los hallazgos de este estudio están en la línea de Martyn-Simmons et al 2011 un

estudio observacional. Ambos están de acuerdo en que no hay diferencias en cuanto a la disfunción endotelial entre pacientes con psoriasis y controles sanos después de excluir los eventos cardiovasculares y los tradicionales factores de riesgo cardiovasculares.

Según este estudio, otros trabajos han analizado el grosor intima media, el índice tobillo brazo, el calcio en la arteria coronaria y la velocidad de onda de pulso en pacientes con psoriasis y controles son pocos y además la selección de los controles es subóptima y son grupos selectos, como los pacientes reclutados desde el alta en un hospital de dermatología (Balci et al ,2009;Gisoni et al 2009; Soy et al 2009; El Mongy et al 2010;Enany et al 2011;Yiu et al 2011;) y los pacientes ingresados en dermatología enfermedad relativamente severa (Boehncke et al,2007;Ludwig et al 2007) .Estos factores podrían explicar las discrepancias entre las medidas elevadas de arterioesclerosis en pacientes con psoriasis comparadas con los controles de estos estudios y la ausencia de una diferencia significativa en el estudio Rotterdam.

Según este los pacientes con psoriasis con enfermedad media tienen un perfil de riesgo cardiovascular comparable a los sujetos sin psoriasis. Por tanto no se presenta como factor independiente de riesgo cardiovascular. Esto puede ser porque no se incluyeron en el estudio formas severas de la enfermedad.

En nuestro estudio los pacientes con placas de ateroma presentaron niveles superiores de insulina, obesidad abdominal, presión arterial sistólica y diastólica e inferiores de c-HDL .Mostrando una vez más la asociación de los parámetros del síndrome metabólico entre sí.

El mismo hallazgo está presente en nuestro estudio en cuanto al GIM, que se correlaciona positivamente con los parámetros del síndrome metabólico como obesidad abdominal y presión arterial sistólica y diastólica.

En cuanto a los valores de grosor intima-media (GIM) medidos en las arterias carótidas comunes en nuestro estudio los pacientes con psoriasis presentaron valores significativamente superiores a los controles, algo que ya subrayó Balci en su serie con 43 pacientes.

En nuestro estudio por sexos fue significativo este valor aumentado del GIM en

varones.

También encontramos una correlación positiva entre la presencia de placas de ateroma y síndrome metabólico en pacientes con psoriasis.

No observamos una correlación positiva entre el GIM, el PASI o el BSA en los pacientes con psoriasis.

Sin embargo otros autores han encontrado una asociación entre el GIM y el PASI y el tiempo de psoriasis (Antonucci 2012; Flamer AJ 2012).

Según el modelo de regresión logística binaria para la presencia de síndrome metabólico la presencia de psoriasis se considera un factor de riesgo independiente tras analizar por una serie de factores de confusión.

PSORIASIS Y AFECTACION ARTICULAR

Aproximadamente un 30% de los pacientes con psoriasis asocian artritis psoriásica (Gladman,2005).

Existe un excelente acuerdo entre dermatólogos y reumatólogos en que la valoración de las uñas, el PASI y el TJC (*tender joint count*), son las medidas utilizadas en los ensayos con más frecuencia. (Gladman 2004).

Sobre los índices de severidad de afectación cutánea en PASI es el *gold standar* y es el ampliamente aceptado en los ensayos clínicos.(Feldman 2005; Feldman 2004).

El estudio de Vinod et al de 2009 observa un sustancial y excelente acuerdo entre el TJC y el PASI.

Con respecto a la afectación articular en nuestro estudio el 27,5% de los pacientes con psoriasis presentaron afectación articular. Dentro del rango descrito también por Gladman.

En nuestro estudio los pacientes con artritis psoriásica presentaron unos valores de PASI y BSA superior a los pacientes sin artritis a diferencia del estudio de Cohen MR donde no encuentra diferencia significativa entre la presencia de artritis y la severidad

de la enfermedad en la piel.

También presentaron una edad significativamente superior a los que no tenían afectación articular.

Con respecto a su relación con los parámetros del síndrome metabólico nuestros pacientes con artritis psoriasica presentaron valores superiores de todos los parámetros del síndrome metabólico que los que no tenían afectación articular.

Los pacientes con artritis no tenían más placas de ateroma que aquellos con psoriasis sin artritis, sin embargo los que tenían afectación articular presentaron valores más elevados de GIM que aquellos con psoriasis y sin artritis.

PSORIASIS E INFLAMACIÓN

Puede que la inflamación sea el nexo entre enfermedades inflamatorias crónicas y eventos cardiovasculares derivados de la arteriosclerosis precoz que aparece en estas enfermedades inflamatorias crónicas.

La patogenia de la psoriasis, el síndrome metabólico y la ateromatosis carotidea es común al compartir la activación de los linfocitos Th1. (Gottlieb AB. 2005).

Los pacientes con psoriasis liberan citoquinas de forma sistémica, algunas de ellas implicadas tanto en la obesidad como en la psoriasis son IL-6, TNF- α , la adiponectina, el factor activador del inhibidor del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) o la angiotensina II.

En el estudio de Arias et al de 2012 ya se observó unos niveles más altos en el grupo de pacientes de los valores de insulina, aldosterona y homocisteína. No se encontraron diferencias respecto a los niveles de ácido fólico o índice de resistencia a la insulina.

Yiu K-H en 2010 demuestra en su trabajo que los pacientes con psoriasis tienen más rigidez arterial pero no encontró diferencias significativas en cuanto a la disfunción endotelial comparando en grupo de pacientes con psoriasis con los controles.

Este estudio utilizando la PCRhs como predictor de endurecimiento de la pared arterial en pacientes con psoriasis apoya la teoría del nexo común de la inflamación .

En nuestro trabajo encontramos que los pacientes con psoriasis presentaron valores significativamente superiores de VSG, fibrinógeno y dímero D en relación con el grupo control. Y no hemos observado diferencias significativas en los valores de PCR entre los dos grupos.

Hemos encontrado diferencias significativas en los valores de PCR, fibrinógeno y dímero D en los pacientes con síndrome metabólico y no hubo diferencias significativas con respecto a la placa de ateroma.

También hemos encontrado una correlación positiva entre los reactantes de fase aguda y el PASI y BSA. En los varones para el fibrinógeno y Dímero D y para las mujeres entre VSG, fibrinógeno y Dímero D.

Se encontró una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los niveles de insulina y PCR.

HOMOCISTEINA

Hay muchos estudios que han investigado los niveles de homocisteina en pacientes con psoriasis. Aunque hay diferencias en los resultados en lo que parece haber más acuerdo es en que los niveles de homocisteina se correlacionaron con el PASI (que muestra la severidad de la enfermedad).

La hiperhomocisteinemia se ha relacionado con enfermedad cardiovascular arterioesclerótica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad oclusiva arterial periférica y trombosis venosa. La vía por la que la homocisteina produce aterogénesis parece que está asociada a la alteración del endotelio y su función celular.(Sharif, 2006; Hermann, 2001).

Se sugiere que una dieta implementada con ácido fólico y vitaminas antioxidantes puede prevenir los eventos coronarios en estos pacientes por la disminución de los niveles de homocisteina en sangre. (Cakmak SK. 2008)

Los niveles de homocisteina fueron más elevados en pacientes con psoriasis y no así los de ácido fólico con respecto al grupo control.

Previamente Malerba en un estudio con 40 pacientes encontró este mismo hallazgo que además se correlacionaba con el PASI.

Cakmak en su estudio con 70 pacientes con psoriasis crónica y 70 controles encontró que no había diferencias en los niveles entre los pacientes con psoriasis y el grupo control. Si encontró una correlación positiva entre los niveles de homocisteína y la severidad de la psoriasis medida con el PASI.

CITOQUINAS

Como ya se ha dicho la psoriasis pertenece al grupo de enfermedades inflamatorias inmunomediadas .

Esta inflamación sistémica crónica se ha descrito como un condicionante de aumento del riesgo de arterioesclerosis y enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

La inflamación de la pared arterial está mediada por citoquinas de psoriasis como el TNF- α y precede al desarrollo de la placa arterioesclerótica. Hajnalka publico en 2013 un estudio piloto con 16 pacientes donde vio que el tratamiento con inhibidor del TNF- α es capaz de disminuir el GIM en los pacientes con psoriasis antes del desarrollo de la placa de ateroma.

El panículo adiposo es fuente de citoquinas inflamatorias con implicación en la patogenia de la psoriasis como el TNF α o la IL-6 (Wake M. 2007; Gisondi P. 2007).

La asociación entre ateromatosis y psoriasis puede justificarse por la similitud de la patogenia de ambas enfermedades ya que se consideran enfermedades inflamatorias crónicas , ambas tienen una respuesta tipo Th1 y liberan citoquinas similares (Spah F 2008; Ruschitzka F 2012).

Nuestro grupo para el estudio de citoquinas fue de 21 pacientes con psoriasis grave y 11 controles, no mucho mayor que el de Hajnalka. Pero en nuestro estudio se han considerado un total de 10 citoquinas .

No se observaron diferencias significativas en función de si los pacientes estaban recibiendo o no tratamiento para la psoriasis.

No hubo correlación entre los niveles de citoquinas y el síndrome metabólico.

La mayoría de los pacientes con placas de ateroma tenían un aumento de citoquinas.

Se encontró una correlación positiva y significativa entre el PASI y las siguientes citoquinas : IL2,IL-10;IL3,INF-gamma, IL4.

CLUSTERINA Y FACTOR INHIBIDOR DE LA MIGRACIÓN DE MACROFAGOS

La clusterina (Apolipoproteína J) es un componente de las lipoproteínas de alta densidad(HDL) y tiene un papel protector de la arterioesclerosis. Está implicada en diversos procesos como la regulación de la apoptosis, atenuación de la actividad del complemento, respuesta a daño y estrés, daño autoinmune, eliminación de sustratos tóxicos e interacción con lípidos.

La clusterina transporta colesterol al hígado por lo que tiene una función protectora de la arterioesclerosis.

Hemos observado una disminución de los niveles plasmáticos de clusterina en pacientes con psoriasis, así como un aumento de los niveles plasmáticos del MIF .

El MIF es una citoquina proinflamatoria identificada en los linfocitos T activados que inhibe la migración de macrófagos in vitro.Es producido por monocitos/macrófagos, células T y B y células endocrinas.Está implicado en la respuesta inmunitaria innata, en la adquirida, en la inmunorregulación y en la inflamación. Promueve y estimula la producción de mediadores de la inflamación como IL1,TNF- α ,IL6,IL7 y óxido nítrico.(Leech M 1999 y Stosic-Grujicic S 2009).

En nuestro estudio y con el mismo grupo de pacientes de la determinación de citoquinas se vio una disminución significativa de clusterina en los pacientes con psoriasis en relación a los controles. Y se mantenía independientemente de si tenían o no síndrome metabólico o ateromatosis carotídea. No hubo tampoco diferencias en cuanto al control lipídico. Sin embargo si se observó en nuestro trabajo una disminución de c-HDL en los pacientes con síndrome metabólico y placas de ateroma.

No hubo una correlación significativa entre los niveles de clusterina y edad, glucemia,

PASI, BSA, c-HDL o TG.

Con respecto al MIF hemos observado que la concentración plasmática está aumentada en los pacientes respecto de los controles. Y se relacionó con los que tenían placas de ateroma.

DISFUNCION ENDOTELIAL

La relación entre la actividad de la enfermedad, la inflamación sistémica y la función de la macro y microvasculatura es motivo de recientes investigaciones.(K.H.Yiu 2010).

Este estudio de casos y controles con 52 pacientes, midieron la PCR de alta sensibilidad (hs-PCR) en cada paciente de los dos grupos y la actividad de la enfermedad se midió con el Psoriasis área and severity index (PASI).

La rigidez y dureza de la pared arterial y la función endotelial se evaluaron utilizando la velocidad de la onda braquial – tobillo (ba PWV) y la respuesta hiperémica utilizando el índice de tonometría arterial periférica.

La función endotelial en este estudio se midió mediante la respuesta hiperémica digital utilizando el periférico índice PTA En vez de utilizar la dilatación braquial mediada por flujo. Porque el método índice PTA tiene menos variabilidad interobservador y mayor sensibilidad para detectar la función endotelial microvascular asociada a la inflamación de la piel .

En este estudio los pacientes jóvenes con psoriasis presentan un aumento de la rigidez de la pared arterial pero no presentan disfunción de la microvasculatura comparados con el grupo control , presentaron disfunción de la macrovasculatura.

La positividad de la hs-PCR se relacionó con y de manera independiente la rigidez arterial .

Esto sugiere que la inflamación sistémica en pacientes con psoriasis se asocia a aterosclerosis prematura.

Tampoco encontró relación entre la rigidez arterial y la respuesta hiperémica. Puede

que el proceso aterógeno relacionado con la inflamación inmunomediada Th1 en el psoriasis ,afecte mas a la macro que a la microvasculatura en las fases precoces. Otros estudios sobre otras enfermedades mediadas Th1 como la artritis reumatoide revelan hallazgos similares.

En conclusión el estudio de Yui demuestra el desarrollo de arteriosclerosis prematura y el aumento de la rigidez arterial en pacientes jóvenes con psoriasis pero no disfunción endotelial .

La hsPCR fue un predictor independiente de la rigidez arterial lo que pone de manifiesto la relación entre inflamación y arteriosclerosis prematura en pacientes con psoriasis.

La inflamación de la placa puede evaluarse con RM mediante la demostración en el interior de la placa de partículas paramagnéticas pequeñas de óxido de hierro.

Otros métodos para medir la inflamación vascular son la F-fluoro-deoxiglucosa PET/TAC en una nueva técnica muy sensible para medir la inflamación vascular y la dilatación mediada por flujo en la arteria braquial .

Una revisión sistemática de la literatura investigó la relación entre función endotelial , en pacientes con psoriasis y artritis y el efecto de inhibidor TNF en la función endotelial en estos pacientes.

Este estudio sugiere que la función endotelial esta significativamente deteriorada en pacientes con psoriasis y artritis si se compara con la población general . Evidencias preliminares sugieren que el tratamiento con inhibidores del TNF pueden mejorar la función endotelial en pacientes con psoriasis y artritis. (Brezinski E.A. 2014).

Nosotros realizamos un estudio piloto mediante la dilatación mediada por flujo de la arteria braquial con 16 pacientes y 16 controles. La medida que utilizamos para medir la dilatación de la arteria fue el diámetro de la misma (no descrito previamente)un minuto después de liberar la presión de la misma. Los pacientes con psoriasis presentaron una disminución en la distensibilidad arterial medida de forma indirecta si bien la muestra es muy pequeña y están por definir los parámetros claros para efectuar las medidas de manera valorable.

ATORVASTATINA

Fármacos que se utilizan para tratar el síndrome metabólico como la metformina ,la pioglitazona o la simvastatina se han demostrado útiles en enfermedades dermatológicas .

Estos hallazgos son fundamentales a lo hora de tratar a estos pacientes.(Elena Godoy Gijón. 2015).

Actualmente para abordar las enfermedades cardiovasculares la estrategia preventiva es preferible a los tratamientos invasivos o farmacológicos. Por tanto , la lucha por reducir los eventos cardiovasculares en de gran interés . Esto nos traduce la importancia de identificar a los individuos con mayor riesgo de sufrir estos eventos.

Los pacientes con artritis reumatoide(AR) y placas en las carótidas presentan mayor riesgo de síndromes coronarios agudos. Se recomienda el tratamiento con estatinas con el objetivo de alcanzar niveles de lipoproteínas (LDL) colesterol de baja densidad ≤ 1.8 mmol / litro (≤ 70 mg / dl) para los individuos de la población general que tienen placas carotideas.

El estudio (RORA-AS) (Ik Dahl 2016) evalúa el efecto del tratamiento con rosuvastatina en la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y otras enfermedades inflamatorias de las articulaciones en la reducción de lípidos y el cambio en la placa carotidea.

El tratamiento durante largo tiempo con rosuvastatina mejoró la rigidez arterial e indujo a una reducción significativa de la presión arterial en pacientes con enfermedad inflamatoria articular .Estos hallazgos pueden representar un nuevo descubrimiento en los efectos de las estatinas.

En este estudio bajar el colesterol LDL ≤ 1.8 mmol / litro (≤ 70 mg / dl) no influyo en el grado de reducción de la placa de ateroma en la arteria carótida

Tratamiento hipolipemiente intensivo con rosuvastatina indujo regresión aterosclerótica y reduce el nivel de colesterol LDL significativamente en pacientes con enfermedad inflamatoria de las articulaciones (Rollefstad S. 2015).

La inflamación y los factores biomecánicos se han asociado al desarrollo de placas ateroscleróticas vulnerables.

Se ha demostrado que el tratamiento hipolipemiante es eficaz en la estabilización de los mismos porque reduce la inflamación de la placa, pero el efecto sobre la tensión de la pared arterial es desconocido.

Se ha visto que el tratamiento agresivo con terapia hipolipemiante se asocia con una significativa reducción de la tensión de la pared. El efecto de la disminución de la tensión de la pared como factor biomecánico se asocia con una disminución de la carga inflamatoria de la placa (Li ZY .2011).

Mediante un análisis con ultrasonidos integrado de retrodispersion (IBS), se ha visto que el volumen lipídico relativo de las placas de ateroma disminuye significativamente con el tratamiento con atorvastatina sin regresión significativa del volumen de la placa en pacientes con moderada estenosis de carótida. La evaluación cuantitativa de la placa mediante análisis IBS es útil para monitorizar las placas de ateroma.(Yamaka K,2009).

Nosotros realizamos un estudio piloto para medir los efectos del tratamiento con atorvastatina 40mg sobre el GIM con 10 pacientes con psoriasis y dislipemia. Se observó una disminución del GIM tras el tratamiento con atorvastatina 40mg durante 9 meses.

LIMITACIONES

Este estudio presenta varias limitaciones, la primera de ellas es que se trata de un estudio trasversal y la mayoría de los pacientes tenían tratamiento sistémico para la psoriasis y esto puede modificar ligeramente los resultados obtenidos porque algunos de los fármacos que se utilizan en práctica clínica pueden alterar los parámetros cardiovasculares medidos, sin embargo tiene como fortaleza que se trata de un análisis de pacientes en práctica clínica real en los que se ha demostrado un incremento del riesgo cardiovascular y que por tanto se pueden beneficiar de acciones preventivas. En relación al tamaño muestral aunque es adecuado para el estudio trasversal, es reducido para los estudios de análisis de citoquinas, de disfunción endotelial y de

modificación del GIM tras tratamiento con atorvastatina. Los resultados de estos subestudios deben de ser interpretados con cautela y se necesitan trabajos con series más amplias de pacientes que los confirmen. En cualquier caso, trabajos similares han sido publicados en la literatura con tamaños muestrales parecidos a los que se han incluido en esta tesis doctoral. Los niveles elevados de ciertas citoquinas proinflamatorias en pacientes con psoriasis podrían utilizarse en el futuro como biomarcadores de daño arterial y es posible que las pruebas de disfunción endotelial en el futuro complementen los estudios de determinación del GIM y análisis de la presencia de placa de ateroma carotídeo.

8. CONCLUSIONES

1. El GIM medido en las arterias carótidas comunes en los pacientes con psoriasis, presentó un valor significativamente superior a los controles y en la distribución por sexo fue en los varones donde este valor fue superior. Los pacientes con psoriasis presentaron una prevalencia de placa de ateroma carotídea significativamente superior al grupo control.
2. Los pacientes con placas de ateroma, presentaron niveles superiores de insulina, obesidad abdominal, presión arterial y niveles inferiores de c-HDL, mostrando una asociación entre los parámetros del síndrome metabólico con la ateromatosis carotídea.
3. Los pacientes con psoriasis y placa de ateroma presentaron valores significativamente superiores de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL2, IL6, IL10, IL12, IL13 y TNF, por lo que podrían tener una utilidad como biomarcadores.
4. Los pacientes con psoriasis mostraron valores significativamente inferiores de clusterina y superiores de MIF en relación con los controles. Los sujetos con psoriasis y placa de ateroma presentaron niveles superiores de MIF.
5. Tras el tratamiento con atorvastatina 40 mg durante 9 meses en un subgrupo de pacientes con psoriasis y dislipemia, se observó una disminución leve del GIM.
6. Los pacientes con psoriasis presentan un incremento del riesgo cardiovascular y ateromatosis carotídea subclínica por lo que podrían beneficiarse de un diagnóstico y tratamiento precoz.

9. BIBLIOGRAFIA

1. A Bertomeu Ruiz, D. Zambón Rados. *Med Integrd* 2002;40:394-405.
2. Aksu F1, Caliskan M, Keles N et al. Chemerin as a marker of subclinical cardiac involvement in psoriatic patients. *Cardiol J.* 2017 Mar 29
3. Alan Menter MD et al. Guidelines of Care for the mangement of psoriasis and arthritis. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologis . *J Am Acad Dermatol* 2008;58(5) 826-850.
4. Alexandoroff AB, Pauriah M, Camp RD et al. More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *Br J dermatol* 2009 :161:1-7.
5. Alice B Gottlieb ,Frank Dann. Comorbidities in patientes with psoriasis. *The American Journal of Medicine.*2009.122,1150-9.
6. Altobelli E, Petrocelli R, Maccarone M, Altomare G, Argenziano G, Giannetti A et al. Risk factors of hipertensión, diabetes and obesity in Italian psoriasis patientes : a survey on sociodemographic characteristics, smoking habits and alcohol consumption. *Eur J dermatol* .2009;19:252-6.
7. Alsufyani MA, Golant AK ,Lebwohl M. Psoriasis and the metabolic síndrome. *Dermatol Ther.*2010;23:137-43.
8. Amit K. Dey, Aditya A. Joshi, Abhishek Chaturvedi, et al. Association between skin and aortic vascular infammation in patients with psoriasis. A case-cohort study using positron emission tomography/computed tomography. *JAMA Cardiol.* Puplished online May 31, 2017
9. Antonio Luis Aguilar–Shea et al. Grososr intima-media carotideo y su relación con la función SCORE en España. *Medicina Clinica.* 2011;136:15
10. Antonucci VA, Tengattini V, Balestri R, Patrizi A, Filippini M, Bardazzi F. Intima media thickness in an italian psoriatic population.: correlation with lipidic serum levels, PASI and BMI. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:512-5
11. Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M et al. Markedly elevated serum levels of calcium-binding S100A8/A9 proteins in arthritis are due to activated monocytes/macrophages. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:879-887.
12. Arias Santiago S, Orgaz Molina J, Castellote-Caballero L, Arrabal Polo MA et al. Atheroma Plaque, metabolic syndrome and infammation in patientes with psoriasis . *Eur J Dermatol* .2012 ;22.337-44.
13. Arican O, Aral M, Sasmaz S et al. Serum level of TNF alpha , IFN-gamma , IL-6,IL-8;IL-12,IL-17 and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity .mediators inflammation.2005;273-279.
14. Arrebola Moreno AL et al .*Rev Española de cardiología* 2012;65(1) :80-90.
15. Ataseven A, Kesli R, Kurtipek GS, Ozturk P. Assessment of lipocalin 2, clusterin, soluble tumor necrosis factor receptor-1, interleukin-6, homocysteine and uric acid levels in patients with psoriasis. *Dis Markers.* 2014; 2014:541709
16. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol.*2008;20:416-22.
17. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ulcar E, Lyigun U, Yalcin F et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endotelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2009;23:1-6.

18. Bernard S, Serusclat A et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes care*.2005;28:1158-62.
19. Boehncke WH,Boehncke S, Tobil AM, Kirby B.The "psoriatic march": a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*.2011;20:303-307
20. Boer Kimball A, Guerin A,Latremouille D,et al .Coronary Heart Disease and Stroke Risk in Patients with psoriasis :Retrospective Analysis. *The American Journal of medicine* 123 (4) 350-357.
21. Bots MI, Hoes AW et al.Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432-7.
22. Brauchli YB, Jick SS, Miret M et al. Psoriasis and Risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack; an incipient cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol*.2009;160:1048-1056.
23. Brezinski EA, Follansbee MR,Armstrong EJ,Armstrong AW. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriasis arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des*.2014;20(4):513-28.
24. Cachofeiro Ramos V, Sanz-Rosa D, De las Heras Jimenez N, Cediell Gil E,et al . Inflamación, disfunción endotelial e hipertensión arterial. *Hipertension* 2004;21(7):347-54.
25. Cakmak SK ,Gul U, Kilic C,Goñul M.Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients. *Journal European Academy of Dermatology and Venereology* 2009,23:300-303.
26. Carbo Amoroso E et al. Psoriasis y síndrome metabólico: estudio retrospectivo.*Rev. Argent Dermatol*.2010.91
27. Carrascosa JM et al. Obesidad y psoriasis : naturaleza inflamatoria de la obesidad,relación entre psoriasis y obesidad e implicaciones terapéuticas.*Actas Dermosifiliograficas* .2014; 105 :31-44.
28. Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbasi MO, Ergun T. Serum leptin levels ,skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159:820-6.
29. Chambles LE, Heiss G et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities(ARIC)Study,1987-1993.*Am J Epidemiol*.1997;146:483-94.
30. Cohen MR,Reda Dj,Clegg DO.Baseline relationships between psoriasisand arthritis:analysis of 221patients with activepsoriatic arthritis.Department of veterans Affairs Cooperative Study Group on Seronegative Spondyloarthropathies.*J Rheumatol*.1999;26:1752-1756.
31. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L ,et al .Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology*.2008;216:152-155.
32. Consenso Nacional de psoriasis. Guías de tratamiento .2010. Sociedad Argentina de Dermatología.
33. Coto segura P, Coto E, mas Vidal A, Morales B,Álvarez V et al. Influence of endotelial nitric oxide synthase polymorphisms in psoriasis risk. *Arch Dermatol Res* 2011.303(6):445-9.
34. Chen JB, Levine MA, Bell NH, Mangelsdorf DJ, Russell DW. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proc Nati Acad Sci USA*.2004;101:7711-15.
35. Dayal SL S.R. (2015) Homocysteine: a controversial cardiovascular risk factor.In: Wang H P C , editor.*Atherosclerosis; Risk,Mechanisms and Therapies*.HoboKen,New Jersey:John Wiley&Sons;pp53-62.

36. De Simone C, Di Giorgio A, Sisto T, Carbone A, Ghitti F et al . Endothelial dysfunction in psoriasis patients :cross-sectional case-control study. *Eur J Dermatol* 2011,21(4):510-4.
37. Den Ruijter HM, Peters SA et al. Common carotid intima media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta analysis. *JAMA*.2012;308:796-803.
38. E.Cozzani, M. Scaparro, A. Parodi. A case of psoriasis worsened by atorvastatin. *J Dermatol .Case Rep* 2009;4:60-61.
39. E.Dauden,S.Castañeda,C.Suarez,J.García campayo,A.J Blasc,M.D.Aguilare, C. Ferrandiz, L, Puig, J.L. Sánchez Carazo. Abordaje Integral de la comorbilidad del paciente con psoriasis . *Actas Dermosifilograficas*.2012;103:1-64.
40. El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omran E, George S, Neseem N et al . Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis : a potential association .*J Eur Acad Dermatol Venereol* .2010;24:661-6.
41. Emilia A.Dowlatsahi,Maryam Kavousi,Tamar Nijsten,M.Arfaan Ikram,Albert Hofman, Oscar H. Franco and Marlies Wakkee. Psoriasis Is not Associated with Atherosclerosis and Incident cardiovascular Events: The Rotterdam Study.
42. F.Vanaclocha et al.Enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad y otras comorbilidades en pacientes con psoriasis. Características basales de la cohorte de pacientes con psoriasis del estudio AQUILES.*Actas dermosifilográficas*.2015;106(1)35-43.
43. Federman DG, Shelling M, Prodanovich S et al. Psoriasis: an opportunity to identify cardiovascular risk. *Br J Dermatol* 2009;160:1-7.
44. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in Clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005;64 Suppl 2:65-73.
45. Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. *Dermatol Treat* 2004; 15:27-9.
46. Ferrandiz C, et al . Prevalence of psoriasis in Spain in the age biologics. *Actas Demosifilograficas* 2014;105:504-9.
47. Ferrandiz C, et al psoriasis of early and late onset: A clinical and epidemiological study from Spain.*J Am Acad dermatol* 2002;46:867-73.
48. Ferrandiz C, et al. Prevalence of psoriasis in Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol*.2001;15:20-3.
49. Flamer AJ, Ruschitzka F. Psoriasis and atherosclerosis : two plaques ,one syndrome ? *Eur Heart J*. 2012;16:1989-91.
50. Foote G,Merk M, Bernhagen J,Bucala R. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) : a promising biomarker . *Drug News oersoct*.2010;23:257-64.
51. García Rodríguez S, Arias Santiago S ,Perandres López R, Castellote Caballero L et al. Increased gene expression of Toll-like receptor 4 on peripheral blood mononuclear cell in patients with psoriasis . *J Eur Acad Dermatol venereol* .2012;27.242-50.
52. García Rodríguez S , Arias Santiago S, Perandres López R, Orgaz Molina J ,Castellote Caballero L , Buendía Eisman A, Ruiz JC ,Naranjo R , Navarro P,Sancho J, M Zubiaur. Decreased Plasma levels of Clusterin in patients with psoriasis.*Actas dermo-Sifilograficas* 2013;104(6):497-503
53. Garcia Moll X, KasKi JC . *Rev Esp Cardiol* 1999;52:990-1003.
54. Gelfan J, Shin D et al. There risk of lymphoma in patients with psoriasis. *Journal of investigative dermatology*.2006; 126:2194-2201.

55. Gelfand JM, Neiman AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ , Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis.JAMA.2006;296:1735-41.
56. Geng HL, Lu HQ ,Zhang LZ et al. Increased expression of Toll likereceptor 4 on peripheral-blood mononuclear cells in patientes wth coronary arteriosclerosis disease . Clin Exp Inmunl 2006;143:269-273.
57. Gisondi P,Rossini M,Di Cesare A,Idolazzi L, Farina S, Beltrami G et al . Vitamin D status in patientes with chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol .2012;166:505-10.
58. Gisondi P, Galvan A, et al.Magnagement of moderate to severe Psoriasis in patients with metabolic Comorbilitis. From Med (Laussanne)2015.
59. Gladman DD, Helliwell P,et al . Assesment of patients with psoriatic arthritis: a review of currently available measures. Arthritis Rheum 2004;50:24-35.
60. Gladman DD, Antoni C, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features,course and outcome. Ann Rheum Dis 2005;64 Suppl 2:14-7.
61. Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, Cardinale I, Abello MV, Lowes MA et al.TNF inhibition rapindly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. J Inmmunol.2005;175:2721-9.
62. Greenland P, Abrams J et al.Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: idenfying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive test of atherosclerosis burden: Writing Group III. Circulation 2000;101:E 16-22.
63. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and blood Institute scientific statement.Circulation 2005;112(17):2735-2752.
64. Gurevich VS, Shouman O,Slutzky L,Merony PL,Shoenfeld Y.Statins and autoimmune diseases. Autoinmmun Rev.2005;4:123-9.
65. Hajnalka Jokai, Józef Szakony, Orsolya Kontar, et al .J Am Acad Dermatol .2013.
66. Halberg N, Wernstedt Asterholm I, et al. The adipocyte as a an endocrine cell:Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.2008;37(3):753-768.
67. Haller H.Endothelial function:general considerations.Drugs 1997;53:1-10.
68. Hansson JK.Inflammation atherosclerosis,and coronary artery disease.N Engl J Med 2005;352:1685-95.
69. Harrington CL, Dey AK, Yunus R, Joshi AA, Mehta NN. Psoriasis as a human model of disease to study inflammatory atherogenesis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017 May 1; 312 (5)
70. Harrison .Principios de Medicina Interna. ISBN-13:978-970-10-6768-8. ISBN-10:970-10-6788-6.
71. Henseler T, Christoothers E. Psorisisof early and late onset : characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad dermatol. 1985; 13:450-6.
72. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis .J Am Acad Dermatol 1995;32:982-986.
73. Hermann W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for disease: an overview. Clin Chem Lab Med 2001;39:666-674.
74. Homocysteina Studes Collaboration. Homocysteine and risk of ischaemia heart disease and stroke: a meta-analysis.JAMA 2000; 288:2015-2022.

75. Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch dermatol.*2007;143:1559-65.
76. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [HTTP://www.edf.org/metabolic-syndrome](http://www.edf.org/metabolic-syndrome).
77. Ikdahl, Rollefstad, Hisdal et al. Sustained improvement of arterial stiffness and blood pressure after long-term rosuvastatin treatment in patients with inflammatory joint diseases: results from the RORA-AS study.
78. Jaffe EA. Physiologic functions of normal endothelial cells. En : Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, editors. *Vascular medicine. A textbook of vascular biology and diseases.* Boston : Little, Brown and company 1996; P 3-46.
79. Jaspinder Kaur. A comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014;943162.
80. Joseph F, Polack et al. The Value of Carotid Artery Plaque and Intima-Media Thickness for Incident Cardiovascular Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000087.
81. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ et al. Circulating Th17, Th22 and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest dermatol* 2009;130:1373-1383.
82. Katashima T, Nakuro T, Terasaki F et al. Enhanced expression of the S100A8/A9 complex in acute myocardial infarction patients. *Circ J* 2010;74:741-748.
83. Kim H, Lee S, Kim HJ, Kpng MH, Kim YR et al. Elevated levels of macrophage migration inhibitory factor in women with metabolic syndrome. *Horm Metab Res.*2001;43:642-5.
84. Kim TG, Byamba D, Wu WH, Lee MG. Statins inhibit chemotactic interaction between CCL20 and CCR6 in vitro: possible relevance to psoriasis treatment. *Exp Dermatol.*2011;20(10):855-7.
85. Kujiraoka T, Hattori H, Miwa Y, Ishihara M, Ueno T, Ishii J et al. Serum apolipoprotein J health coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb.*2006;13:314-22.
86. Kuvin JT, Karas RH. Clinical utility of endothelial function testing ready for prime time? *Circulation.*2003;107:3243-7.
87. Laghan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.*2012;132:556-62.
88. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-age men. *JAMA.* 2002;288:2709-2716.
89. Lau DCW, Dhillon B, et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *The American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology.*2005;288(5):H20131-H2041.
90. L. Puig. Riesgo cardiovascular y psoriasis: papel de la terapia biológica. *Actas dermatosifilograficas.*2012;103(10):853-862.
91. Lebowitz M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-204.
92. Leech M, Metz C, Hall P, Hutchinson P, Gianis K, Smith M et al. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis: evidence of proinflammatory function and regulation by glucocorticoids. *Arthritis Rheuma.*1999;42:1601-8.
93. Li ZY, Tnag TY, Jiang F, Zhang Y et al. Reduction in arterial wall strain with aggressive lipid-lowering therapy in patients with carotid artery disease. *Circ J.*2011;75(6):1486-92.

94. Lindegar B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Awedes. *Dermatologica*.1986;172:298-304.
95. Lopez Rodriguez M, Gómez Cerezo J, Barbado hernandez FJ. Disfunción endotelial y vasculitis: una estrecha relación. *Rev Clin Esp*.2006;206(4):199-201.
96. Lowers MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-73.
97. Tuthert T, Mackman N. Tissue factor in the heart. Multiple roles in hemostasis, thrombosis, and inflammation. *Trends Cardiovasc Med* 2001;101:1867-73.
98. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbahov O, Ford I et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): a double blind randomized placebo-controlled trial. *Lancet*.2004;363:2015-21.
99. Mateo Irene, Morillas P et al. ¿Que medida del grosor intima-media carotideo caracteriza mejor la carga aterosclerótica del paciente hipertenso: valor máximo o medio ?. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64:417-20
100. M.A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Vela, C. Gonzalez-Juanatey. Psoriasis : una enfermedad cutánea relacionada con riesgo cardiovascular elevado. *Actas Dermosifilograficas*.2012;103(7):595-598.
101. M.R. Namazi. Statins : novel additions to the dermatologic arsenal? *Experimental dermatology* 2004;13:337-339.
102. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzabara Pinton PG, Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*.2006;155:1165-9.
103. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelof B, Ekbom A et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*.2004;19:225-30.
104. Mallbris L, Granath F, Hamsten A et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*.2006;54:614-621.
105. Mancia G, De Backer G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*.2007;25:1105-87.
106. Maria Gra, Isaac Subirana, David Agis, Rafael Ramos, Xabier Basagaña, Ruth Martí et al. Grosor intima-media carotideo en la población española: valores de referencia y asociación con factores de riesgo cardiovascular. *Rv Esp Cardiol* 2012 ;65.1086-93. Vol 65 Núm 12.
107. Martinez-Hervas S, Bauer-Izquierdo S, et al. Grosor intima-media carotideo y frecuencia de placas de aterosclerosis en población española sin factores de riesgo cardiovascular. *Clin Invest Arterioscl*.2012;24(4):181-187.
108. Massimo F. Piepoli, Arno W Hoes et al. Guía ESC sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*.2016;69(10):939.e1-e87.
109. Michael C. Kwa, Jonathan I. Siverberg. Association between inflammatory skin disease and cardiovascular and cerebrovascular co-morbidities in US adults: analysis of nationwide inpatient sample data. *Am J Clin Dermatol*. 2017
110. Miguel Blanco Gonzalez et al. Técnicas Ultrasonográficas en la valoración de la disfunción endotelial. *Avances en Neurosonología*. Rev del Grupo de Estudios de Enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad española de Neurología.2010.
111. Mireia Junyent. Utilidad de la ecografía carotídea en la evaluación de la eficacia terapéutica del tratamiento hipolipemiante. *Medicina Clínica*. 2009;133(4):135-136.

112. Moreno Jimenez JC, Jimenez Puyá R, Epidemiologia, calidad de vida .estudio de farmacoeconomía .Psoriasis ,una visión global .2009;21-22.
113. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, belloni Fortina A, peserico A, Virgili AR et al. Cigarette smoking, body mass index and stressful life events as risk factors for psoriasis :results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.*2005;125:61-7.
114. Nambi V, Chambless L, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol.*2010;55:1600-7.
115. Neimann AL, Shin DB, Wang X et al. Prevalence of cardiovascular risk of factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:829-835.
116. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO et al .The cytokine and chemokine network in psoriasis . *Clin dermatol* 2007 ;25:568-573.
117. O'Leary DH, Polak JF et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults . Cardiovascular Health Study Collaborative Reserach Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14-22.
118. Paul C, Gourraud CA, et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologist. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010 Apr;24 Suppl(2): 2-9.
119. Puig L, Juliá A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis . *Actas Dermosifiliograf* .2014 ; 105:535-45.
120. Rahman O, Inman R.D. et al. Pathophysiology and pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases: comorbidities and differences . *J Rheumatol Supple.*2010;85:11-26.
121. Recasens M, Ricart W et al. Obesity and inflammation. *Rev Med Navarra* 2004 Apr-Jun;48(2):49-54.
122. Rios Yuil JM et al. Psoriasis y enfermedad Cardiovascular:mecanismos inmunológicos y moleculares. *Rev . Med .Cient.* 2011;24(1):33-41.
123. Rollerstad S, Ikdah E, Hjalmarsson J, Oslen C, Holme I et al. Rosuvastatin-induced carotid Plaque regression in patients with inflammatory joint disease : the rosuvastatin in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and other inflammatory joint disease study. *Arthritis Rheumatol.*2015;67(7):1718-28.
124. Ruiz Carrascosa JC, Arias Santiago S. Psoriasis y Síndrome metabólico. *Piel.*2009.
125. S. Chain ,H.L. Luciarci, G. Feldman, A. Valberdi. El espesor intima-media carotídeo , un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia de su valoración y dificultades en su interpretación. *Rev.Fed.Arg.Cardiol.*2005;34:392-402.
126. Sabat R, Philipp S, Hoflich C, Kreutzer S, Walance E, Asadullah K, et al . Immunopathogenesis of psoriasis . *Exp Dermatol.*2007;16:779-98.
127. Saleem U, Khaleghi M et al. Plasma carboxy-terminal proinsulin(copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*2009;94(7):2558-2564.
128. Saadi S, Hilzknecht RA, Patte CP, Platt JL. Endothelial cell activation by pore-form structures. Pivotal role for interleukin-1 alpha. *Circulation* 2000;101:1867-73.
129. Sanchez Regaña M, Umberte P. Diagnosis and management of nail psoriasis . *Actas demosisifiliograf* .2008 ;99:34-43.

- 130.Sanjana Dayal, Gary L.Baumbach,Erland Aet al.Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular Hypertrophy and dysfunction in hyperhomocysteinemia. PloS One 2017;12(4);e0175732.
- 131.Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors,but nor with cardiovascular events in a population –based simple. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;24:22-27
- 132.Seufer J. leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function.Diabetes .2004;53(suppl 1):S152-S158.
- 133.Seth S, Martin Thomas S. Waiting for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel IV Guidelines, and in the Meantime, Some Challenges and Recommendations. Am J Cardiol 2012;110:307-313.
- 134.Sharif Kazemi MB, Esharagian K et al. Homocysteina level and coronary artery disease. Angiology 2006;57:9-13.
- 135.Shimizu T,Nishira J,Mizue Y , Nakamura H et al. High macrophage migration inhibitory factor (MIF) serum levels associated with extended psoriasis. J Invest Dermatol.2001;116:989-90.
- 136.Smith EL, Walworth ND, Holick MF.Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. J Invest dermatol.1986:709-14.
- 137.Smith EL, pincus SH, Donovan L,Holick MF. A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis. J Am Acad dermatol.1988;19:516-28.
- 138.Smith JD,Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. Proc Natl Acad Sci USA.1995;92:8264-8.
- 139.Spah F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis : common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. BJD; 2008 :159(Suppl.2),10-17.
- 140.Skalen K,Gustafsson M, Rydberg EK, Hulten LM, Wiklund O, Innerarity TL et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. Nature.2002;417:750-4.
- 141.Sommer DM,Jenisch S, Suchan M et al .Increased prevalence of de metabolic syndrome in patienets with moderate to severe psoriasis. Arch Dermatol Res.2006;298:321-328.
- 142.Steme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL,Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. Proc Natl Acad Sci USA.1995;92:3893-7.
- 143.Stosic-Grujicic S, Stojanovic I, Nicoletti F.MIF in autoimmunity and novel therapeutic approaches. Autoimmun Rev.2009;8:244-9.
- 144.Sugiyama H,Gyulau R,Toichi E ,Garaczi E , Shimada S,Stevens SR et al. Dysfintional blood and target tissue CD4+CD25 high regulatory T cells in pasoriasis mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. J Immunol.2005;174:164-73.
- 145.Tedgui A, Mallat Z.Cytokines in atherosclerosis:pathogenesis and regulatory . Physiol rev 2006;86:515-581.
- 146.Tobin AM, Veale DJ , Fitzgeralds O, Rogers S, Collins P, O’Shea D et al Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis arthritis .J Reumatol .2010;37:1386-94.
- 147.Trayhurn P, Wood IS. Adipokines:inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. British Journal of Nutrition 2004;92(3):347-355.

148. Tsimikas S, Willeit J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *European Heart Journal*. 2009;30(1):107-115.
149. Valdivieso P. Grosor intima-media carotideo, de la investigación a la clínica. *Clinica e Investigacion en Arterioesclerosis*. 2012;doi.10.1016
150. Van der kerhof P.C. et al. Foxp3+ Regulatory T cell of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17^a-Producing cells and Are Found in Lesional Skin. *Journal of Investigative dermatology*. 2011.131,1853-1860.
151. Vinod CH, Golttlieb A et al. International multicenter psoriasis and psoriatic arthritis reliability trial for the assessment of skin, joints, nails, and dactylitis. *Arthritis Care & Research*. 2009(61): 1235-1242.
152. Wakee M, Thio Hb et al. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007;190:1-9.
153. Williams J.P. Meyers J. A. Immunemediated inflammatory disorders: The economics and clinical costs. *Am J Manag care*. 2002;8:S664-81.
154. Wilson PWF, D'Agostino RB et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066-3072.
155. World Health Statistics. Monograph on the Internet. Geneva World Health Organization; 2011. Disponible en <https://apps.who.int/infobase/>
156. Yamada K, Yoshimura S, Kawasaki M, Enomoto Y, Asano T et al. Effects of atorvastatin on carotid atherosclerotic plaques: a randomized trial for quantitative tissue characterization of carotid atherosclerotic plaques with integrated backscatter ultrasound. *Cerebrovas. Dis* 2009;28(4):417-24.
157. Yiu KH, Yeung CK, Chan HT, Wong RM, Tam S, et al. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. *Br J Dermatol*. 2011. 164(3):514-20.